

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN III
HÄMATOLOGIE UND INTERNISTISCHE ONKOLOGIE
UNTER LEITUNG VON PROF. DR. MED. W. HERR
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Antiangiogenetische Therapie bei metastasiertem hepatozellulärem Karzinom

Antiangiogenetic therapy in metastatic hepatocellular carcinoma

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Iris Walter
2015

AUS DER KLINIK FÜR INNERE MEDIZIN III
HÄMATOLOGIE UND INTERNISTISCHE ONKOLOGIE
UNTER LEITUNG VON PROF. DR. MED. W. HERR
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Antiangiogenetische Therapie bei metastasiertem hepatozellulärem Karzinom

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Iris Walter
2015

Dekan: Prof. Dr. Dr. Thorsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Albrecht Reichle

2. Berichterstatter: PD Dr. Christina Hackl

Tag der mündlichen Prüfung: 06.06.2016

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	9
1.1	HCC: ÄTIOLOGIE, EPIDEMIOLOGIE UND EINTEILUNG	9
1.1.1	Pathogenese des hepatozellulären Karzinoms.....	11
1.1.2	Risikofaktoren zur Entwicklung eines HCC.....	11
1.1.2.1	Hepatitis B Infektion	12
1.1.2.2	Hepatitis C Infektion	13
1.1.2.3	Alkoholabusus.....	14
1.1.2.4	Nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH).....	14
1.1.2.5	Andere Erkrankungen	15
1.1.3	Leberzirrhose.....	15
1.1.4	Früherkennung und Diagnostik des HCC	16
1.1.5	Histologische Einteilung des HCC	18
1.1.6	TNM und Score Systeme des HCC	19
1.1.6.1	TNM System.....	20
1.1.6.2	Stadieneinteilung nach UICC.....	21
1.1.6.3	Stadieneinteilung nach Okuda.....	21
1.1.6.4	CLIP-Score Einteilung	22
1.1.6.5	BCLC- Score Einteilung	24
1.2	THERAPEUTISCHE OPTIONEN	26
1.2.1	Operative Therapieoptionen	28
1.2.1.1	Lebertransplantation	28
1.2.1.2	Leberresektionen	29
1.2.2	Lokal- ablativ e Verfahren.....	30
1.2.2.1	Radiofrequenzablation (= RFA).....	31
1.2.2.2	perkutane Ethanolinjektion (PEI) / Essigsäure Ablation (PAI).....	32

1.2.2.3	Transarterielle Chemoembolisation (TACE)	32
1.2.3	Strahlentherapie bei hepatozellulärem Karzinom	33
1.2.3.1	Selektive intraarterielle Radiotherapie (SIRT)	33
1.2.4	Chemotherapie bei hepatozellulärem Karzinom	34
1.2.4.1	Adjuvante/neoadjuvante Chemotherapie nach Resektion oder Ablation	34
1.2.4.2	Chemotherapie allgemein.....	34
1.2.5	Target Therapien	35
1.2.5.1	Sorafenib.....	37
1.2.5.2	Programmed cell death protein 1-Inhibitoren (PD1- Inhibitoren).....	38
1.2.5.3	Andere Target- Therapien.....	39
1.3	AUSWAHL DER STUDIENMEDIKATION.....	40
1.3.1	Coxib	41
1.3.2	Pioglitazone	42
1.3.3	Capecitabin.....	43
1.3.4	Interaktionen.....	43
2	MATERIAL UND METHODEN (STUDIENPROTOKOLL)	44
2.1	STUDIENZIELE	44
2.1.1	Primäre Studienziele.....	44
2.1.2	Sekundäre Studienziele.....	44
2.2	ART DER STUDIE	45
2.3	PATIENTENANZAHL	45
2.4	ZEITPLAN.....	45
2.5	TEILNEHMENDE STUDIENZENTREN.....	46
2.6	PATIENTENMELDEVERFAHREN.....	46
2.7	PATIENTENAUSWAHL.....	46
2.7.1	Einschlusskriterien.....	46

2.7.2	<i>Ausschlusskriterien</i>	47
2.8	MEDIKATION, BEHANDLUNGSPLAN UND DOSIERVORSCHRIFTEN	48
2.8.1	<i>Übersicht über den Therapieplan</i>	48
2.8.2	<i>Antiangiogenetische Therapie</i>	49
2.8.3	<i>Chemotherapie</i>	50
2.8.4	<i>Begleit- und Supportivmedikation</i>	52
2.9	UNTERSUCHUNGEN	53
2.10	THERAPIEBEWERTUNG	55
2.10.1	<i>Remissionskriterien</i>	55
2.10.2	<i>Sicherheit</i>	56
2.10.2.1	<i>Definition unerwünschter Ereignisse</i>	56
2.10.2.2	<i>Erfassung und Dokumentation unerwünschter Ereignisse</i>	57
2.10.2.3	<i>Definition schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (=SAE)</i>	59
2.10.2.4	<i>Meldung von unerwünschten Ereignissen</i>	60
2.11	VORZEITIGES STUDIENENDE	60
2.11.1	<i>Vorzeitiges Studienende für den Patienten</i>	60
2.11.2	<i>Vorzeitiges Studienende für die gesamte Studie</i>	61
2.12	DOKUMENTATION	61
2.13	DATENMANAGEMENT UND STATISTISCHE ASPEKTE	62
2.13.1	<i>Datenmanagement und statistische Aspekte für die gesamte Studie</i>	62
2.13.1.1	<i>Statistische Methoden und Fallzahlkalkulation</i>	62
2.13.1.2	<i>Auswertbarkeit und Auswertung</i>	63
2.13.2	<i>Monitoring und Qualitätskontrolle</i>	64
3	BESCHREIBUNG DES STUDIENKOLLEKTIVES, NEBENWIRKUNGEN UND KASUISTIKEN	65
3.1	ALLGEMEINE PATIENTENCHARAKTERISTIKA	65
3.2	BEHANDLUNG	70

3.2.1	<i>Behandlung der Stichprobe A</i>	70
3.2.2	<i>Behandlung der Stichprobe B</i>	70
3.2.3	<i>Behandlung Stichprobe C</i>	71
3.3	SICHERHEIT UND VERTRÄGLICHKEIT	72
3.3.1	<i>Nebenwirkungen gesamte Studienpopulation, aufgeteilt in Stichprobe A-C</i>	72
3.3.2	<i>Schwere unerwünschte Ereignisse der gesamten Studienpopulation</i>	81
3.4	KASUISTIKEN	83
3.4.1	<i>Best Case</i>	83
3.4.2	<i>Worst Case Szenarien</i>	86
4	STATISTIK UND ERGEBNISSE	90
4.1	PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN	90
4.1.1	<i>Progressionsfreies Überleben in Monaten Stichprobe A, B und C</i>	90
4.1.2	<i>PFÜ in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer in 2 Gruppen; Stichprobe A</i>	92
4.2	GESAMTÜBERLEBEN DER STICHPROBEN A, B UND C	94
4.3	VARIABLEN, WELCHE EINEN EINFLUSS AUF DAS GESAMTÜBERLEBEN HABEN	96
4.3.1	<i>Einfluss einer vorhergehenden Operation, Stichprobe A, B und C</i>	96
4.3.2	<i>Gesamtüberleben in zwei Behandlungsgruppen der Stichprobe A: Einfluss der Behandlungsdauer</i>	99
4.3.3	<i>Einfluss einer vorangegangenen Operation auf das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer</i>	101
4.3.4	<i>Einfluss der Leberzirrhose auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit einer Therapiedauer bis 20 Wochen</i>	102
4.3.5	<i>Einfluss des ECOG Status auf das Gesamtüberleben</i>	103
4.3.6	<i>Einfluss der Tumorgroße auf das Gesamtüberleben</i>	105
4.4	VARIABLEN OHNE EINFLUSS AUF DAS GESAMTÜBERLEBEN	106

4.5 SCORE SYSTEME.....	106
4.5.1 <i>Korrelation der Score-Systeme.....</i>	<i>106</i>
4.5.2 <i>CLIP-Score Stichprobe A.....</i>	<i>107</i>
4.5.3 <i>Andere getestete Variablen im Log rank – ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben.....</i>	<i>108</i>
4.6 LABORPARAMETER	110
4.6.1 <i>C-reaktives Protein (CRP)</i>	<i>110</i>
4.6.1.1 <i>CRP Ausgangswerte.....</i>	<i>110</i>
4.6.1.2 <i>CRP-Verlaufsbeobachtung in zwei Gruppen</i>	<i>111</i>
4.6.2 <i>AFP.....</i>	<i>114</i>
4.6.2.1 <i>AFP im Serum als prädiktiver Parameter für das Gesamtüberleben.....</i>	<i>114</i>
4.6.2.2 <i>AFP- Verlaufswerte im Serum im Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben.....</i>	<i>115</i>
4.6.2.3 <i>AFP und progressionsfreies Überleben</i>	<i>116</i>
4.6.3 <i>Laktatdehydrogenase (LDH).....</i>	<i>116</i>
4.6.3.1 <i>LDH im Serum vor Therapiebeginn als prädiktiver Parameter für das Gesamtüberleben</i>	<i>116</i>
4.6.3.2 <i>Laktatdehydrogenase (LDH) im Serum vor Therapiebeginn als prädiktiver Parameter für progressionsfreies Überleben (PFÜ).....</i>	<i>117</i>
5 DISKUSSION.....	121
6 ZUSAMMENFASSUNG	140
7 ABSTRACT.....	142
8 ANHANG.....	144
8.1 LITERATURVERZEICHNIS	144
8.2 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	161
8.3 TABELLEN VERZEICHNIS	163
8.4 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	165
8.5 SAE BOGEN	169
8.6 AKTIVITÄTSINDEX ZUR BEURTEILUNG DER LEISTUNGSFÄHIGKEIT NACH WHO BZW. KARNOFSKYINDEX	171

8.7 FACHINFORMATION ACTOS®	172
8.8 FACHINFORMATION ARCOXIA®	176
8.9 FACHINFORMATION XELODA®	184
8.10 ERKLÄRUNG	196
8.11 DANKSAGUNG	83
8.12 LEBENSLAUF	83

1 Einleitung

Im Rahmen dieser Doktorarbeit soll die Frage geklärt werden, ob bei Patienten mit metastasiertem hepatozellulärem Karzinom (HCC), ohne anderweitige Therapieoptionen, eine Krankheitsstabilisierung mittels eines neuen, integrativ antiangiogenetischem/ antiinflammatorischem und immunmodulatorischem Therapiekonzept erreicht werden kann.

Die niedrigdosierte metronome Chemotherapie wird im vorliegenden Therapiekonzept durch die antiangiogenetische/ antiinflammatorische Komponente ergänzt.

Seit mittlerweile 20 Jahren werden niedrigdosierte metronome Chemotherapien und antiangiogenetische/ antiinflammatorische und immunmodulatorische Therapien bei verschiedenen malignen Erkrankungen erfolgreich eingesetzt. Unter metronomer Chemotherapie wird eine kontinuierliche Gabe einer niedrig dosierten oralen Chemotherapie verstanden, welche, durch diese Art der Gabe, vor allem auf die Endothelzellen des Tumors zielt und somit die Gefäßneubildung des malignen Tumors hemmt, dies bei guter Verträglichkeit [143].

1.1 HCC: Ätiologie, Epidemiologie und Einteilung

Das Leberzellkarzinom (HCC) ist ein aggressiver Tumor, der häufig in Zusammenhang mit einer chronischen Lebererkrankung und einer Leberzirrhose auftritt. Bei den primären Lebertumoren ist das hepatozelluläre Karzinom am häufigsten (80-90%), gefolgt vom intrahepatischen Cholangiokarzinom (10-15%). Selten kommen Sarkome oder Hepatoblastome vor.

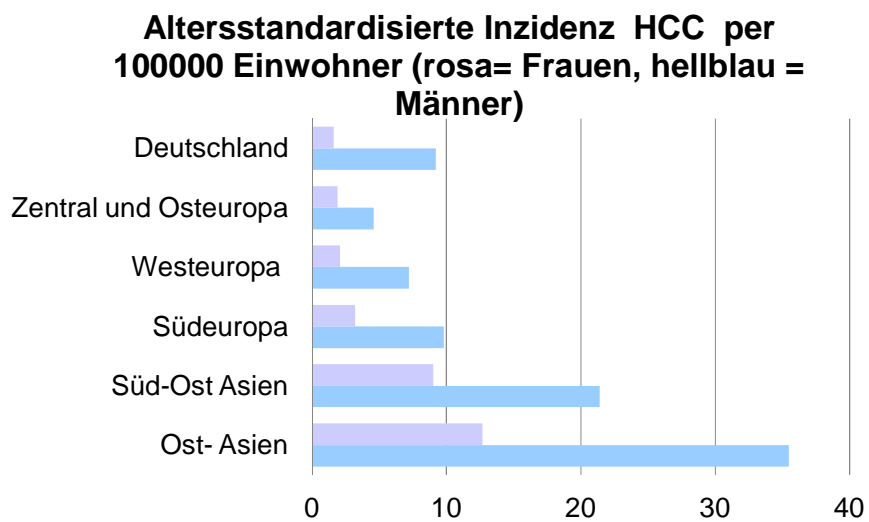
Das hepatozelluläre Karzinom ist weltweit gesehen die fünfthäufigste maligne Erkrankung bei Männern und die achthäufigste bei Frauen mit circa 600000 Neuerkrankungen im Jahr 2008 [8, 9], (siehe Tabelle 1 und Abbildung 1).

Aktuell nehmen die Erkrankungsraten in den Industrienationen zu, was vor allem auf eine steigende Verbreitung der Hepatitis C zurückzuführen ist.

Tabelle 1: Inzidenzraten des HCC nach Risikogebieten: Modifiziert nach [8]

Risikoklasse	Geographisches Gebiet	Inzidenz in 100000/Jahr
Hochrisikogebiet	Asien und Afrika	20-40
Intermediäres Risiko	Mittelmeerraum und Japan	8-20
Niedriges Risiko	Nordeuropa und Amerika	6
Niedriges Risiko	Deutschland	5

Abb. 1: Weltweite altersstandardisierte HCC Inzidenzen, Geschlechtsspezifisch, modifiziert nach [1, 9]



Männer sind 2-5-mal häufiger betroffen als Frauen. Der Altersgipfel liegt in den USA und Nordeuropa zwischen 60-70 Jahren, in den Hochrisikogebieten Asiens zwischen 40-60 Jahren und in Afrika bei 35 Jahren [10]. In Deutschland liegt die

altersstandardisierte Inzidenz bei 9,2-10,7/100000 Einwohner für Männer und bei 1,6-3,6/100000 Einwohner für Frauen [9]. Nach WHO Schätzungen im Jahre 2004 sind weltweit etwa 1% der Todesfälle auf ein hepatozelluläres Karzinom zurückzuführen [13].

Trotz einer Vielzahl von Behandlungsmöglichkeiten ist die Prognose schlecht. Je nach Tumorstadium überleben weniger als 15% der Erkrankten länger als 5 Jahre [14].

1.1.1 Pathogenese des hepatozellulären Karzinoms

Ein hepatozelluläres Karzinom entsteht meist auf dem Boden einer chronisch-persistierenden Leberschädigung. Die Karzinogenese ist ein langsamer, mehrstufiger Prozess. Es konnten morphologisch Läsionen festgestellt werden, die als dysplastische Foci ($<0,1\text{cm}$) und dysplastische Knoten ($0,1\text{-}2\text{cm}$) definiert wurden. Aus diesen prämaligen Läsionen entwickelt sich das HCC [17].

Auf molekularer Ebene treten dabei chromosomale Imbalancen auf. Diese führen in knapp 50% der HCC Herde zu einem Verlust von p53, welches mit einem Funktionsausfall seiner antineoplastischen Eigenschaften zu einer Inaktivierung des Retinoblastomgens und dadurch zu einer verstärkten Karzinogenese führt.

Zudem gibt es weitere Alterationen in mehreren Signalwegen, z.B. die Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen neben p53 wie IGF-IIIIR oder E-cadherin, die Aktivierung von Protoonkogenen (z.B. β -Catenin, MET), und die Über-/ Reexpression von Wachstumsfaktoren wie TGF α , IGF-III oder VEGF[18, 13].

1.1.2 Risikofaktoren zur Entwicklung eines HCC

Häufigste Risikofaktoren für das HCC sind in Deutschland eine chronische Hepatitis C Infektion und Alkoholkonsum. Bei der Hepatitis C Infektion kann seit 20 Jahren eine Zunahme der Inzidenz der chronischen Hepatitis C gesehen werden. Zeitverzögert treten, nun auf dem Boden der Hepatitis C Leberzirrhosen auf, und

parallel vermehrt HCCs [11]. Die Inzidenzen des HCC steigen auch in anderen westlichen Ländern. Hierfür werden neben steigenden Hepatitis-C-Virusinfektionen auch eine Zunahme der nicht-alkoholischen Steatohepatitis als Folge von Diabetes mellitus und metabolischem Syndrom gesehen [12].

Patienten mit Leberzirrhose gleich welcher Ursache, aber auch Patienten mit einer chronischen Hepatitis B- Infektion ohne Zirrhose oder einer nicht-alkoholischen Fettleberhepatitis stellen die Hochrisikogruppe für die HCC Entstehung dar [7].

1.1.2.1 Hepatitis B Infektion

Zirka 80-90% der HCC Patienten in Asien sind HBs-Antigen positiv, in Nordeuropa nur 20-25%. Es ergibt sich ein 100-fach erhöhtes HCC Risiko bei Hepatitis B Infizierten gegenüber nicht-Infizierten. Die HCC Inzidenz bei Hepatitis B-Infizierten beträgt 0,5% und erhöht sich auf 2,5% bei gleichzeitiger Leberzirrhose [19].

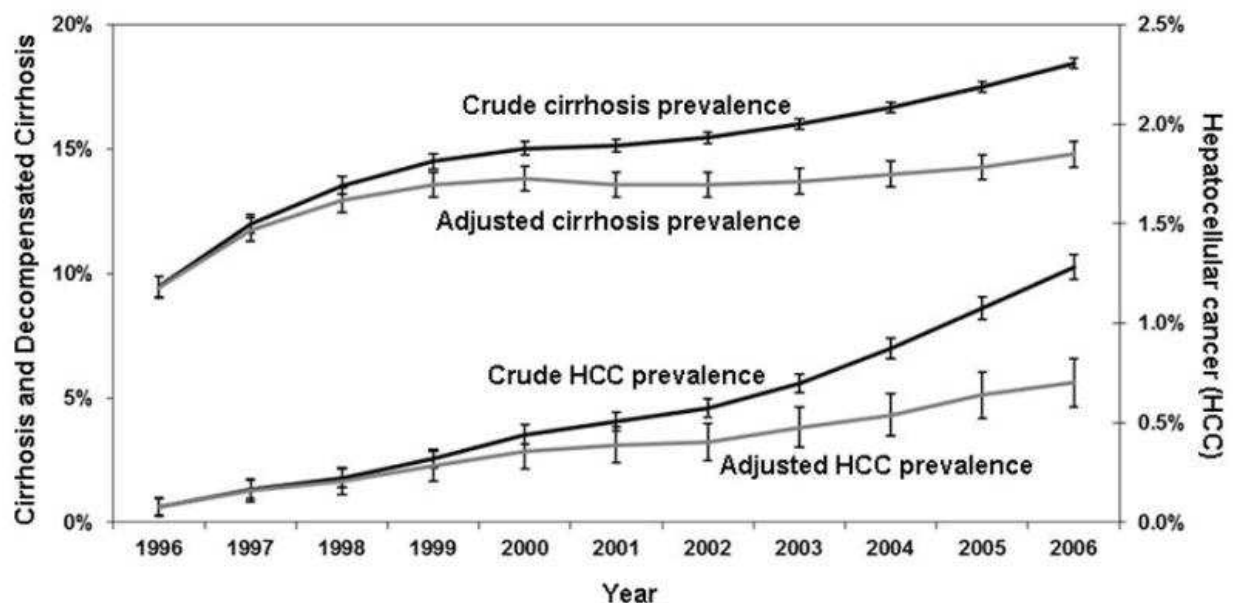
Der wichtigste HCC Risikofaktor in Zusammenhang mit der chronischen Hepatitis B Virusinfektion ist die Konzentration der HBV-DNA im Serum. Ab einem Wert von 2000 IU/ml werden vermehrt hepatozelluläre Karzinome identifiziert [20, 21]. Die Zahl der hepatozellulären Karzinome steigt mit zunehmender Viruslast im Serum an [21].

Der Risikoscore REACH- B, klassifiziert das Risiko des Auftretens eines HCC bei bestehender Hepatitis B ohne Leberzirrhose basierend auf Geschlecht, Alter, Serum-ALT Werten, dem HBeAg-Status und der Konzentration der HBV-DNA im Serum. Zudem wird der Fibrosegrad der Leber mittels Elastometrie gemessen. So kann die 3-, 5-, und 10- Jahres Wahrscheinlichkeit für ein HCC vorhergesagt werden [22]. Bei HBs Ag-positiven Patienten ist ein Polymorphismus des K1F1B- Gens auf Chromosom 1 identifiziert, der mit einem hohen HCC- Risiko bei HBs Ag-positiven Patienten assoziiert ist [24].

1.1.2.2 Hepatitis C Infektion

Weltweit sind 25% aller hepatozellulären Karzinome auf eine Hepatitis C Virusinfektion zurückzuführen. Eine Hepatitis C Infektion führt gegenüber Nicht-Infizierten zu einem 20-fach erhöhten HCC Risiko. Die Inzidenz liegt bei gleichzeitiger Leberzirrhose bei 2,8% /Jahr [19]. Bei Leberzirrhose im Stadium nach Child- Pugh A beträgt die jährliche Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms 4% (1,6-5%) [23]. In Abbildung 2 werden die Prävalenzen der Leberzirrhose und des HCCs bei Hepatitis C-Patienten geschlechtsgetrennt aufgezeigt. Ein deutlicher Anstieg der Prävalenz für Leberzirrhose und HCC sind im Verlauf der Jahre beginnend von 1996 bis 2006 zu sehen. Zudem zeigt die Abbildung eine zunehmende Differenz zwischen mathematisch vorhergesagten und tatsächlich eingetretenen Prävalenzen, dies hängt mit den in dieser Periode verbesserten Behandlungsmöglichkeiten der HCC Infektion zusammen.

Abbildung 2: Kanwal, F: "Alter und Geschlechtsgetrennte Prävalenz der Leberzirrhose bei hepatozellulärem Karzinom. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95% Konfidenzintervall. Die Referenzkohorte entspricht der HCV Kohorte von 1996."



Analog den Patienten mit chronischer Hepatitis B konnte bei Patienten mit chronischer Hepatitis C ein Polymorphismus auf Chromosom 6 (MICA- Gen, rs 2596542) identifiziert werden, welcher mit einer höheren Inzidenz für ein hepatozelluläres Karzinom bei chronischer Hepatitis C verbunden ist [25]. Die Neuerungen in der Hepatitis C Therapie mittels neuer Proteaseinhibitoren sind seit 2015 leitlinienempfohlen. Bei sehr guter Verträglichkeit kann bei einem großen Teil der so behandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C innerhalb einer kurzen Therapiedauer (12-24 Wochen) keine Hepatitis C-Viruslast mehr nachgewiesen werden [144]. Wie sich dies auf die Prävalenz der Leberzirrhose in der Folge auswirkt und damit auf die Entstehung des HCCs in der zirrhotischen Leber kann zum momentanen Zeitpunkt nur vermutet werden.

1.1.2.3 Alkoholabusus

In Europa und Nordamerika stellt chronischer Alkoholabusus einen Hauptrisikofaktor zur Entwicklung eines HCC dar. Im Jahr 2011 starben in Deutschland 73000 Menschen vorzeitig aufgrund erhöhten Alkoholkonsums [1]. Es gibt geschätzte 1,3-2,5 Millionen Alkoholiker in Deutschland, davon 30% Frauen [2]. Der reine Alkoholverbrauch in Deutschland lag 2011 bei 9,6 Litern reinem Alkohol/ Kopf [3].

Bei Patienten, welche eine Hepatitis B oder C Infektion aufweisen oder an einer Nicht-alkoholischer Steatohepatitis erkrankt sind, erhöht sich auch bei moderatem Alkoholkonsum das HCC Risiko signifikant um den Faktor 3,6 ($p=0,002$) [15].

1.1.2.4 Nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH)

Wenn eine Nicht-alkoholischer Steatohepatitis (NASH) vorliegt, haben Patienten mit Diabetes mellitus ein 2-3 fach erhöhtes HCC Risiko [33]. Eine Steatohepatitis ist mit bis zu 30% Prävalenz die häufigste Lebererkrankung in Europa ist. Bei Vorliegen einer NASH-Zirrhose liegt die jährliche HCC Inzidenz bei 2,6%.

Allerdings kann sich ein HCC bei vorliegender NASH auch ohne Zirrhose entwickeln. Ertle et al. Untersuchten diesbezüglich 150 Patienten mit HCC. Darunter hatten 36 Patienten eine NASH als Grunderkrankung aber nur 19 Patienten davon eine nachweisbare Zirrhose (52,8%). In den Subgruppen mit den Grunderkrankungen Hepatitis B oder C sowie Alkoholischer Hepatitis zeigten hingegen 90% eine Zirrhose. Daraus folgerten die Autoren, dass eine NASH auch in Abwesenheit einer Zirrhose das HCC Risiko erhöht [33].

1.1.2.5 Andere Erkrankungen

Neben den bisher diskutierten Hauptrisikofaktoren stellen auch Stoffwechselerkrankungen wie Hämochromatose, Tyrosinämie, alpha-1-Antitrypsinmangel, primär biliäre Zirrhose (PBC), primär sklerosierende Cholangitis (PSC), Autoimmunhepatitis, Glykogenspeicherkrankheit oder Morbus Wilson, über den Zwischenschritt der Ausbildung einer Zirrhose, Risikofaktoren zur Entstehung eines HCC dar. Auch chemisch- toxischen Substanzen wie Aflatoxinen, Androgenen und Arsen werden karzinogene Wirkung zugeschrieben [10].

1.1.3 Leberzirrhose

Eine Vielzahl von Lebererkrankungen verursachen eine stetige Entzündungsreaktion innerhalb der Leber. Die Entzündung induziert extrazelluläre Matrix. Parallel wird Lebergewebe im Sinne von Regeneratknoten neu gebildet, was zu kontinuierlichen Leberarchitekturveränderungen führt.

Die extrazelluläre Matrix wird hauptsächlich in den hepatischen Sternzellen gebildet. Sternzellen können sich dabei in Myofibroblasten-ähnliche Zellen transformieren. Als solche produzieren sie vor allem Kollagen Typ I und III. Eine Stimulation zur Produktion von extrazellulärer Matrix erfolgt durch TGF- β , TNF- α , IL-1 β und IL-4. Die Fibrosierung schreitet durch die weitere Freisetzung von Zytokinen, Endotoxinen und Lipid-Peroxidaseprodukten fort [34, 35].

Ist eine Leberzirrhose entstanden, kann diese wie in Tabelle 2 gezeigt nach der Child-Pugh Klassifikation eingeteilt werden.

Tabelle 2: Klassifizierung der Leberzirrhose nach Child-Pugh

Kriterium	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Billirubin (mg/dl)	< 2,0	2,0-3,0	>3,0
Albumin (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Quick (%)	> 70	40-70	<40
Enzephalopathie	Keine	Grad I/II	Grad III/IV
Aszites	keiner	Gering-mittel	Deutlich bis massiv

Anhand der Child-Pugh Klassifikation kann das Ein-Jahres Überleben der Patienten abgeschätzt werden [29].

Tabelle 3: 1-Jahresüberleben in % anhand Child-Pugh Klassifikation

Child-Klassifizierung	Punktesumme	1-Jahresüberleben in %
A	5-6	84
B	7-9	62
C	10-15	42

1.1.4 Früherkennung und Diagnostik des HCC

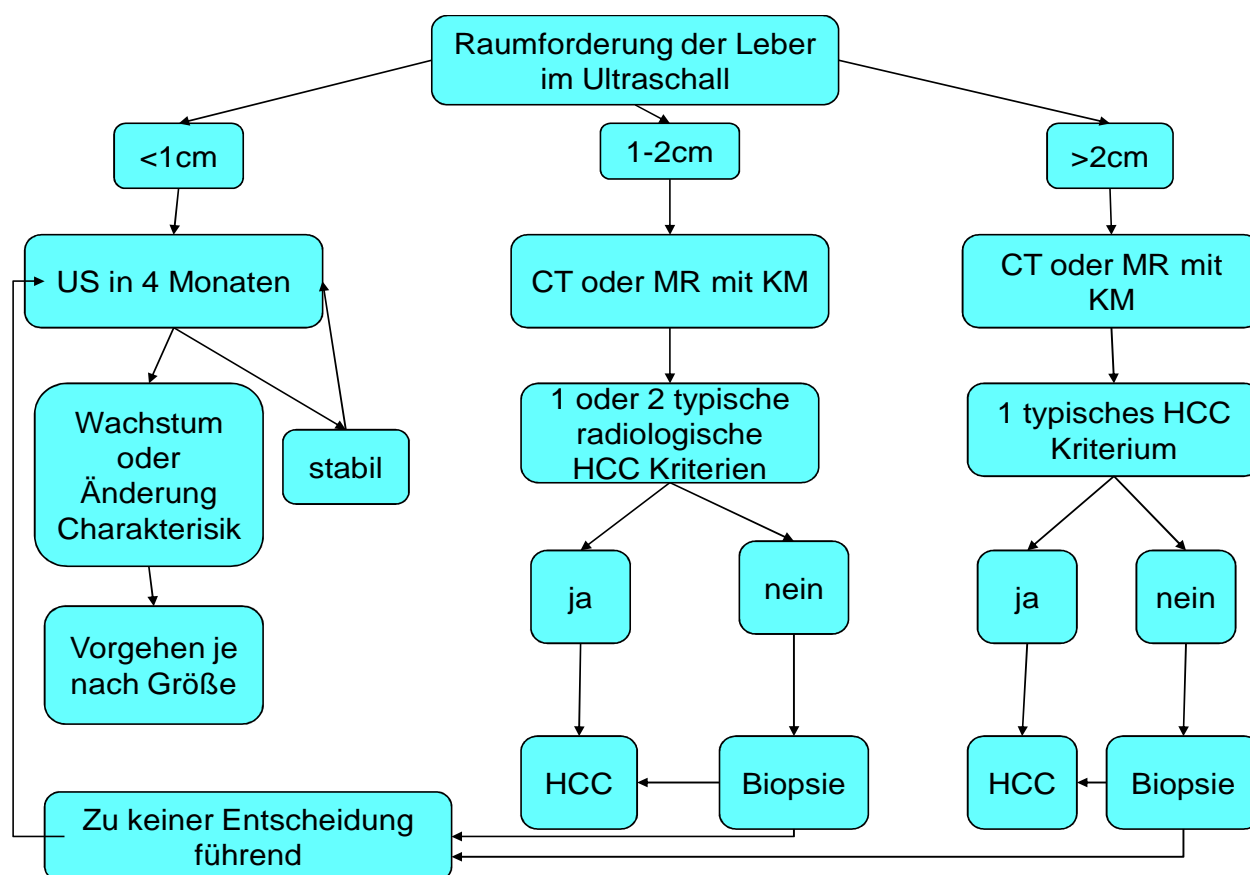
Innerhalb Europas entstehen 80-90% der hepatozellulären Karzinome in einer bereits zirrhotischen Leber. Bei Patienten mit Leberzirrhose sollte deshalb regelmäßig und standardisiert nach einem HCC gesucht werden.

Dies wurde in der Leitlinie für das hepatozelluläre Karzinom im Mai 2013 durch die Expertenkommission festgelegt. Die Empfehlung lautet, dass Patienten mit einer Leberzirrhose regelmäßig Früherkennungsuntersuchungen angeboten werden,

solange sie davon profitieren können. Der Abstand zwischen zwei Ultraschalluntersuchungen zur Detektion eines HCC beträgt 6 Monate. Als Tumormarker kann alle 6 Monate eine AFP- Bestimmung erfolgen [20]. Bei einer Zirrhose im Child- Pugh Stadium C liegt eine dekompensierte Leberfunktion vor. Eine systemische HCC Therapie ist hier nicht mehr möglich. Deshalb sollten ab diesem Stadium keine Früherkennungsmaßnahmen mehr durchgeführt werden, es sei denn der Patient befindet sich auf einer Warteliste zur Lebertransplantation [27]. In Abbildung 3 kann das standardisierte Vorgehen zur Früherkennung eines HCC bei Patienten mit Leberzirrhose nachvollzogen werden.

Abbildung 3: modifiziert nach EASL-EORTC clinical practice guidelines:management of HCC. [27]

Flussdiagramm zum standardisierten Vorgehen zur Früherkennung eines HCC bei Patienten mit Leberzirrhose



Ist es zu einer Detektion eines HCC gekommen, kann anhand der Einteilung nach BCLC-Score (siehe Tabelle 9) der Patient der passenden Therapie zugeführt

werden. Bei Diagnosestellung weisen zwei Drittel der HCC-Patienten keine erhöhten AFP-Werte auf. Jedoch können Serum AFP-Werte über 400ng/ml in Kombination mit dem Nachweis einer intrahepatischen Raumforderung als pathognomonisch angesehen werden. Goldstandard zur Diagnose eines HCC ist weiterhin die Biopsie mit histopathologischer Begutachtung. Bei Raumforderungen von über 2 cm Größe in der zirrhotischen Leber mit gleichzeitig typischem Verhalten in der kontrastmittelverstärkten Bildgebung mittels Computertomographie oder Magnetresonanztomographie oder Ultraschall, kann auf eine Biopsie verzichtet werden [19].

1.1.5 Histologische Einteilung des HCC

Neben dem klassischen HCC gibt es in der Leber noch einige andere Neoplasien. Eine histologische Einteilung ist Tabelle 4 zu entnehmen, in dieser Studie wurden nur Patienten mit HCC behandelt. Eine Subtypisierung des HCC vor allem zum fibrolamellären Karzinom sollte vorgenommen werden, da die Patienten mit oft deutlich jünger sind (90% vor dem 35. Lebensjahr) und keine Zirrhose vorliegt [36].

Tabelle 4: histologische Einteilung der Leberneoplasien

Epithelial	Hepatozelluläres Karzinom (HCC)
	Intrahepatisches Cholangiokarzinom (ICC)
	Gemischt HCC/ICC
	Gallengangszystadenokarzinome
	Hepatoblastome (Kindesalter)
	Undifferenzierte Karzinome
nichtepithelial	Epitheloide Hämangioendotheliome
	Angiosarkome
	Embryonale Sarkome
	Rhabdomyosarkome
	Lymphome

Das HCC wächst diffus oder als Tumorknoten, diese Knoten können solitär oder multifokal sein. Histopathologisch wird zwischen trabekulärem, pseudo-glandulärem, solidem oder zirrhösen Wachstumsmuster unterschieden.

Das HCC breitet sich vor allem hämatogen und nach Infiltration per continuitatem aus. Bei infiltrativem Wachstum werden in 25% Lebervenenäste und in 70% Portalvenen infiltriert. Dadurch kann es zur Ausbildung von Tumorthromben und einer weiteren intrahepatischen Metastasierung sowie Fernmetastasen kommen. Ist der Primarius unter 5 cm groß, liegen zu 60% intrahepatische Metastasen vor. Bei einer Tumorgroße von über 5 cm sind intrahepatische Metastasen zu 95% vorhanden.

Eine extrahepatische Metastasierung findet in folgende Organe statt:

- Lunge 30-50%
- Skelett 5-20%
- Nebenniere 15%
- ZNS 5-15%
- Peritoneum 5-15% [10]

1.1.6 TNM und Score Systeme des HCC

Für die klinische und prognostische Beurteilung des HCCs werden verschiedene Scoresysteme herangezogen. Am gebräuchlichsten sind der CLIP-Score (Cancer of the Liver Italian Program), das Okuda-Stadium, die TMN und BCLC-Klassifikation (Barcelona Clinic Liver Cancer Gruppe).

Andere Scoresysteme wie z.B. der CUPI-Score (Chinese University Prognostic Index), der JIS- Score (Japan Integrated Score) und der GETECH- Score (Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome hepatocellulaire) sind weniger gebräuchlich.

1.1.6.1 TNM System

Das TNM System wurde für das HCC zuletzt 2010 aktualisiert [5].

Zu den regionären Lymphknoten zählen die hilären Lymphknoten entlang des Ductus choledochus, D. cysticus, der A. hepatica communis und V. portae, zudem Lymphknoten entlang der V. cava inferior oberhalb der Nierenvenen ohne die Lymphknoten unterhalb des Zwerchfells.

Tabelle 5: TNM- Klassifikation des HCC [5]

pT		Primärtumor
	TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
	T0	Kein Anhalt für Primärtumor
	T1	Solitärer Tumor ohne Gefäßinvasion
	T2	Solitärer Tumor mit Gefäßinvasion oder multiple Tumore $\leq 5\text{cm}$
	T3a	Multiple Tumore $> 5\text{cm}$
	T3b	Tumor mit Befall eines größeren Astes des V. portae oder der Vv. hepaticae
	T4	Kontinuierliche Tumordinfiltration in angrenzende Organe außer Gallenblase oder Tumorperforation des viszerale Peritoneums
pN		Regionäre Lymphknoten
	Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
	N0	Keine lokoregionären Lymphknotenmetastasen
	N1	lokoregionäre Lymphknotenmetastasen
pM		Fernmetastasen
	MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen

Anhand der TNM-Klassifikation erfolgt die Stadieneinteilung der Tumorerkrankung nach UICC [4, 5, 26].

1.1.6.2 Stadieneinteilung nach UICC

Die Internationale Union gegen den Krebs hat für verschiedene Tumorentitäten eine Stadieneinteilung je nach prognostischem Verlauf etabliert. Die Stadieneinteilung des HCC ist in Tabelle 6 zu sehen.

Tabelle 6: Stadieneinteilung nach International Union against Cancer (UICC) [26]

Stadium	T	N	M
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III A	T3a	N0	M0
Stadium III B	T3b	N0	M0
Stadium III C	T4	N0	M0
Stadium IVA	Jedes T	N1	M0
Stadium IV B	Jedes T	Jedes N	M1

In Ergänzung zur UICC-Klassifikation existieren weitere, überwiegend klinisch orientierte Klassifikationen, die im Folgenden kurz erläutert werden sollen.

1.1.6.3 Stadieneinteilung nach Okuda

Die Okuda-Klassifikation, erstmalig 1985 beschrieben ist in Tabelle 7 veranschaulicht [28].

Tabelle 7: Einteilung nach Okuda. Nach: Okuda K, Ohtsuki T, Obata , et al. Natural history of hepatocellolur carcinoma and prognosis in relation to treatment Cancer 1985, 56: 918-928

Kriterium	0 Punkte	1 Punkt
Leberbefall (%)	≤ 50	> 50
Aszites	nein	Ja
Bilirubin (mg/dl)	≤ 3	>3
Albumin (g/dl)	> 3	≤ 3

Tabelle 8: Stadieneinteilung nach Okuda [28]

Stadium	Punkte	1-Jahresüberleben in %
I	0	39
II	1-2	12
III	3-4	3

1.1.6.4 CLIP-Score Einteilung

In einer 2002 veröffentlichten Arbeit des italienischen Leberkarzinom-Programms, welche die Child-Pugh, die Okuda und die CLIP-Einteilung verglich, zeigte siech eine bessere Prognoseprädiktion durch den, sogenannten CLIP-Score. Hier fließen vier Variablen in die Berechnung ein [30]. Der CLIP-Score wird durch Addieren der Unter-Scores der einzelnen Variablen errechnet wie Tabelle 9 zeigt [6].

Tabelle 9: Einteilung des HCC nach CLIP- Score [6]

Variable	Punkte
Child- Pugh Stadium	
A	0
B	1
C	2
Tumor Morphologie	
Uninodular und Befall $\leq 50\%$	0
Multinodular und Befall $\geq 50\%$	1
Massiv oder Befall $> 50\%$	2
Alpha Fetoprotein	
$< 400 \mu\text{g/l}$	0
$\geq 400\mu\text{g/l}$	1
Pfortaderthrombose	
Nein	0
ja	1

Daraus kann wie Tabelle 10 zeigt eine Prognose über das mediane Überleben gegeben werden [6]:

Tabelle 10: Höhe des CLIP-Score und medianes Überleben in Monaten

CLIP-Score	Medianes Überleben in Monaten
0	31
1	27
2	13
3	8
4	2
5	2
6	2

1.1.6.5 BCLC- Score Einteilung

Für die Therapieentscheidung je nach HCC-Stadium wurde die **Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)**-Klassifikation etabliert. Dieses Score-System wird von den meisten Zentren verwendet, da es mehrere Faktoren berücksichtigt [39]:

- Performance-Status der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (siehe Tabelle 12)
- Klinisch bestimmte Tumorausbreitung (Zahl und Größe Tumorherde, Gefäßinvasion und extrahepatische Ausbreitung)
- Okuda- Stadium
- Portale Hypertension
- Serumbilirubin
- Child- Pugh-Klassifikation

Tabelle 11: BCLC Klassifikation

Stadium	AZ (WHO)	Tumor	Okuda-Stadium	Leberfunktion
A1-A2	0	Solitär	I	Child A, normales Bilirubin, ohne/mit portaler Hypertension
A3	0	Solitär	I	Child A, erhöhtes Bili
A4	0	3 Herde <3cm	I	Child A-B
B	0	Groß/multilokulär	I-II	Child A-B
C	1-2	Gefäßeinbruch/extrahepatisch	I-II	Child A-B
D	3-4	jedes	III	Child C

Aufgrund des BCLC-Scores kann eine Therapieentscheidung bei HCC getroffen werden [38].

Nachfolgend wird der Performance- Status der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) in Tabelle 12 aufgezeigt.

Tabelle 12: Performance- Status der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

ECOG	Definition
0	Normale uneingeschränkte körperliche Aktivität
1	Mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität und Arbeitsfähigkeit, nicht bettlägrig
2	Arbeitsunfähig, weniger als 50% bettlägrig, wachsendes Ausmaß an Pflege und Unterstützung notwendig
3	Weitgehend unfähig, sich selbst zu versorgen, kontinuierliche Pflege oder hospitalisiert, rasche Progredienz des Leidens, mehr als 50% bettlägrig
4	Voll pflegebedürftig, 100% bettlägrig

In der aktuell gültigen deutschen AWMF Leitlinie wird übereinstimmend mit den aktuellen amerikanischen und europäischen Leitlinien die Benutzung der BCLC-Klassifikation empfohlen [20].

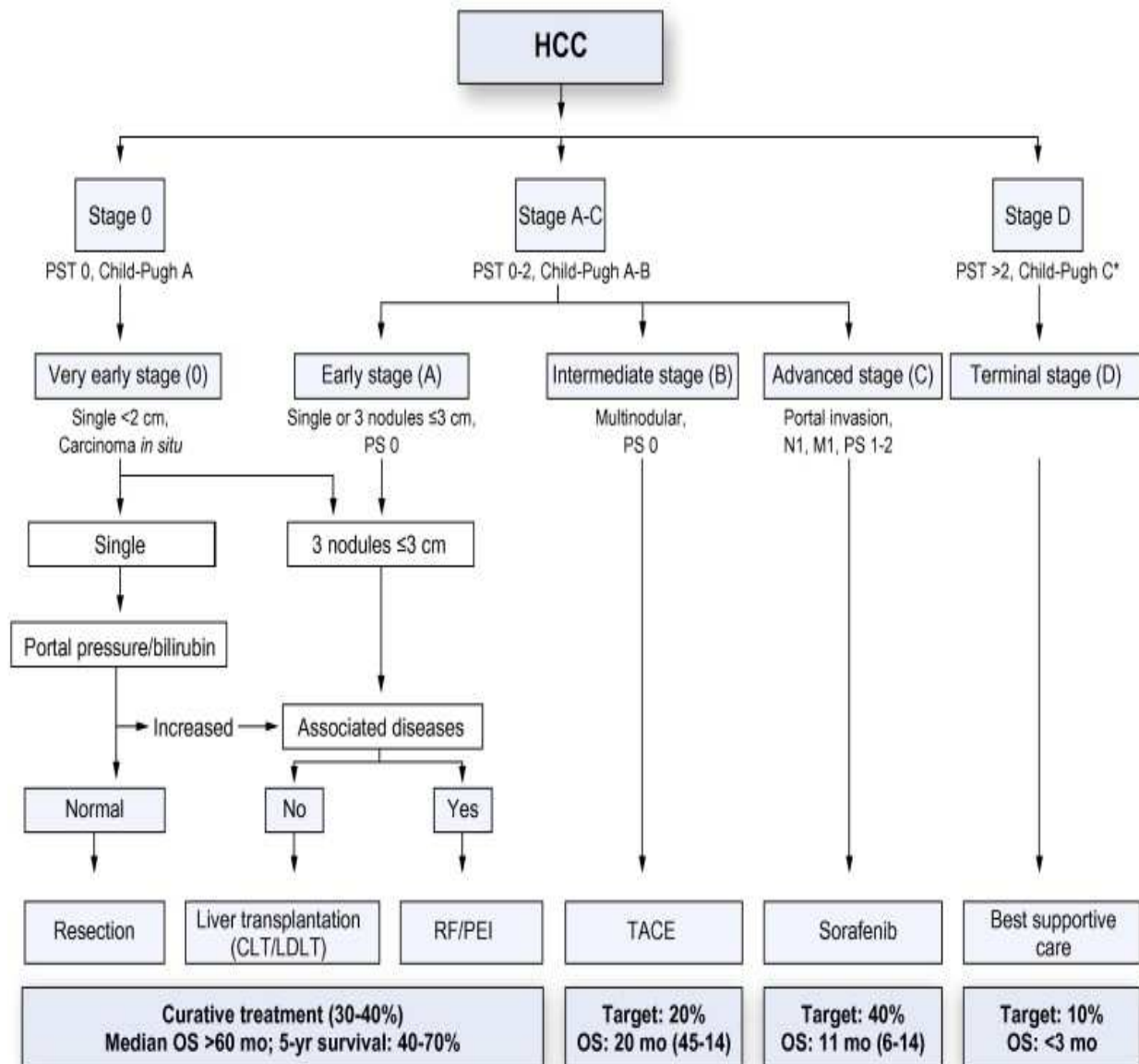
1.2 Therapeutische Optionen

Die aktuelle und zuletzt 2010 überarbeitete Behandlungsleitlinie teilt HCC-Patienten in fünf unterschiedliche Krankheitsstadien ein [27]:

- Sehr frühes Stadium = Very early stage = 0
- Frühes Stadium = Early stage = A
- Mittleres Stadium = Intermediate stage = B
- Fortgeschrittenes Stadium = Advances stage = C
- Endstadium = Terminal stage = D

Abbildung 4 veranschaulicht die sich daraus ergebenden klinischen Behandlungsstrategien.

Abbildung 4: Therapiealgorithmus HCC. Übernommen aus: EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma



Patienten mit hepatozellulärem Karzinom sollen in einem interdisziplinären Tumorboard vorgestellt werden. Je nach Krankheitsstadium bestehen die Therapiemöglichkeiten der operativen Therapie, der Lebertransplantation, lokal-ablative Verfahren, sowie medikamentöse Therapien.

1.2.1 Operative Therapieoptionen

Befindet sich der Patient im Krankheitsstadium „early-stage“ oder „very-early-stage“, können operative Maßnahmen erwogen werden. Es ist eine Lebertransplantation oder eine Leberteilresektion möglich.

1.2.1.1 Lebertransplantation

Bei Patienten mit HCC und bestehender Leberzirrhose ist die Lebertransplantation die optimale Therapieoption aus onkologischer wie auch funktioneller Sicht. Allerdings ist das Verfahren durch den bestehenden Organmangel limitiert. Daher dürfen innerhalb des Eurotransplant-Raumes nur HCC-Patienten, deren Tumore innerhalb der sogenannten Milan-Kriterien liegen, zur Lebertransplantation gelistet werden. Die Milan Kriterien sind:

- solitärer HCC Herd $\leq 5\text{cm}$ Größe
- oder bis zu drei Herde mit größtem Herd $\leq 3\text{cm}$ Größe.

2002 wurde die Priorität der Organzuteilung auf das MELD-System (Model for End-stages Liver Disease) umgestellt. Die Einführung des MELD-Scores führte zu einer effektiven Verringerung der Wartelistensterblichkeit [37].

In den MELD-Score fließen folgende Kriterien ein:

- Bilirubin
- INR
- Kreatinin
- Zudem ggf. "exceptional" MELD genannte Extrapunkte

Der MELD-Wert kann maximal 40 Punkte betragen. Je höher der MELD-Wert liegt, desto höher die Priorität des Patienten auf der Warteliste. Da allerdings höhere

MELD-Werte i.d.R. erst bei deutlich eingeschränkter Leberfunktion erreicht werden, und HCC Patienten innerhalb der Milan-Kriterien meiste einen (noch) gute Leberfunktion vorweisen, können gelistete Patienten im Rahmen des "e-MELD" regelmäßige, dreimonatige, Extrapunkte erhalten, solange sie innerhalb der Milan-Kriterien verbleiben [40].

Grundsätzlich kann gesagt werden, dass Patienten mit Leberzirrhose und HCC, falls nicht bereits Lebertransplantationsgelistet, in einem Transplantationszentrum zur Listung vorgestellt werden.

Neuere Studien belegen, dass die Milan-Kriterien durchaus bei ähnlich guten Transplantationsergebnissen noch ausgeweitet werden könnten: beispielsweise entsprechend der UCSF-Kriterien (solitärer Herd unter oder gleich 6,5 cm oder bis zu drei Herden mit größtem Herd unter oder gleich 4,5 cm Größe). Momentan wird dies im Eurotransplan-Raum durch die Anzahl der Spenderlebern limitiert [41]. In Einzelfällen kann ein HCC-Patient außerhalb der Milan-Kriterien von einer Leberlebenspende profitieren. Zur Überbrückung der Wartezeit auf eine Transplantation gewinnen Therapieoptionen zum „Bridging“ wie transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder Radiofrequenzablation (RFA) an Bedeutung. Lokal ablativ Verfahren können zur Verzögerung des Tumorprogresses führen [41].

Nach Lebertransplantation liegt die 5- Jahres Überlebensrate zwischen 65-80%. Eine sehr günstige Prognose nach Lebertransplantation ist bei kleinen HCC Herde in der zirrhotischen Leber zu erwarten. Hier ist die Prognose ähnlich gut wie bei nicht-neoplastischen Lebererkrankungen (4-Jahres ÜLR >70%).

1.2.1.2 Leberresektionen

Patienten, die nicht transplantabel sind, beziehungsweise keine Transplantation benötigen, aber mittels lokal-ablativer Verfahren oder Resektion potentiell kurativ behandelt werden können (very-early stage), sollten ggf. nach vorherigem Lokalablativem Verfahren der Resektion zugeführt werden. Voraussetzungen sind Child A oder B Zirrhose mit adäquater Leberfunktion. Bei Patienten mit Tumoren > 5cm und adäquater Leberfunktion sollte eine Resektion durchgeführt werden. Die

Indikation zur Resektion eines HCC sollte nur erfolgen, wenn eine R0- Resektion technisch in Betracht kommt. Hierfür ist eine ausführliche präoperative Diagnostik nötig, insbesondere die anatomische Lage des Tumors und die Leberfunktion sind zu berücksichtigen [31]. Bei der Operationsplanung muss die Leberfunktion und das Resektionsausmaß entsprechend abgeschätzt werden. Resektionen im Child-Pugh Stadium B oder C gehen mit einer stark erhöhten Letalität einher. Ebenso sind eine präoperative Leberverfettung, Cholestase oder Leberfibrose mit einzubeziehen. Ein präoperativ durchgeführtes CT-Abdomen mit Volumetrie zur Abschätzung der verbleibenden Lebervolumina ist empfohlen [32]. Bei nicht ausreichendem Restvolumen kann bei HCC Befall nur eines Leberlappens eine Pfortaderteilembolisation erwogen werden. Eine Hypertrophie der nicht-befallenen Leberseite kann eine zweizeitigen Resektion ermöglichen. Patienten sind hierfür streng zu selektieren [48].

Falls keine Leberpathologie vorliegt, können bis zu 75% Lebervolumen reseziert werden.

Als nicht resezierbar gelten meist Tumoren mit bilobulärem Befall, makrovaskulärer Ausbreitung, Infiltration in Nachbarorgane und metastasierte HCC.

In den letzten Jahren ist die Operationsletalität und Hospitalletalität durch exakteres präoperatives Staging von 10-25% auf 5% gesunken. Die perioperative Morbidität sogenannter Major-Komplikationen wie Nachblutungen, Galleleck, und Pneumonie liegen heute in erfahrenen Zentren bei unter 10% [42].

In Einzelfällen kann mittels lokal ablativer Verfahren ein Down- staging bzw. Downsizing bei initial inoperablen Tumoren erreicht werden. Hier stehen noch keine genauen Daten zur Verfügung [48].

1.2.2 Lokal- ablative Verfahren

Die lokal-ablativen Verfahren umfassen mehrere Methoden. Allen gemeinsam ist, dass die Tumorherde über einen Gefäßzugang oder direkt punktiert werden und dann mittels Medikamenteninjektion oder thermisch zerstört werden.

Perkutane Verfahren eignen sich zum einen für Patienten im Stadium „early –stage“ oder „intermediate-stage“ oder auch zum „Bridging“ bis zu einer Lebertransplantation falls die Milan- Kriterien noch erfüllt sind [43].

1.2.2.1 Radiofrequenzablation (= RFA)

Die Radiofrequenzablation zählt zu den thermoablativen Verfahren. Neben der Radiofrequenzablation zählen auch die Mikrowellenablation, die irreversible Elektroporation (IRE) sowie die Laserablation zu den meist perkutan eingesetzten Methoden. Allen Thermoablativen Verfahren gemeinsam ist, dass über eine Nadelelektrode Energie in den Tumor eingebracht wird. Eine Erwärmung erfolgt bis ca. 105 Grad Celsius. Dies führt zu einer Proteindenaturierung, zum Verschluss kleinerer Gefäße und zur Koagulationsnekrose. Die Radiofrequenz- Ablation sollte aufgrund der Datenlage als Standardmethode zur perkutanen Ablation angesehen werden [44]. Bezüglich der IRE handelt es sich um ein relativ neues Verfahren welches in Zentren bevorzugt durchgeführt wird, es ist in der momentan gültigen Leitlinie allerdings noch nicht empfohlen, da noch keine Vergleichsstudien vorliegen. Es existieren eine Vielzahl von Studien, die die Wirksamkeit und Rezidivhäufigkeit nach einer RFA mit einer konventionellen Resektion verglichen haben. Hier konnten abhängig von der Patientenselektion, Tumoranzahl und Tumorgroße, sowie der Schwere der Leberzirrhose bei Herden bis 5cm Größe, keine signifikanten Unterschiede gefunden werden [45, 46]. In der RFA Gruppe, wurde weniger schwerwiegende Komplikationen und deutlich geringere Mortalitätsraten festgestellt [47].

Die Entscheidung, ob ein Patient einer Resektion oder einer RFA zugeführt werden sollte, sollte immer in einem interdisziplinären Tumorboard besprochen werden. Ausmaß der portalen Hypertension, der Leberzirrhose und der Tumorgroße sind hier entscheidend.

1.2.2.2 perkutane Ethanolinjektion (PEI) / Essigsäure Ablation (PAI)

Mittels perkutaner Ethanol-oder Essigsäureinjektion wird der Tumor koaguliert. Es wird eine Koagulationsnekrose induziert. Kleine Gefäße verschließen sich, Proteine denaturieren. Dass hepatozelluläres Tumorgewebe häufig weicher und von einer Pseudokapsel umgeben ist, ist von Vorteil. Die PEI/PAI ist kostengünstig, kann häufig wiederholt werden und ist leicht durchführbar [49].

In einer aktuellen Metaanalyse wurde die RFA mit der PEI verglichen. Hier zeigte sich eine Überlegenheit der RFA hinsichtlich einer geringeren Lokalrezidivrate, besseren 1-,3-, und 5-Jahres-Überlebensraten, weniger Nebenwirkungen und weniger Komplikationen. So hat die RFA die PEI aus den meisten Zentren verdrängt [50].

1.2.2.3 Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Die transarterielle Chemoembolisation ist ein häufig eingesetztes Verfahren in der palliativen Behandlung des hepatozellulären Karzinoms. Als Indikationen zur TACE ist ein inoperabler Tumor sowie ein auf die Leber beschränkter Tumorbefall zu sehen. Die TACE wird seltener auch als Bridging Verfahren bis zur Lebertransplantation angewendet. Ein Down-sizing hinsichtlich Tumorgröße und damit ggf. eine Möglichkeit der Resektion konnte bewiesen werden [52, 54]. Im Vergleich zu gesundem Lebergewebe oder Lebermetastasen ist das HCC überwiegend arteriell versorgt. Zunächst muss mittels Angiographie festgestellt werden, ob ein sogenannter Tumorblush (arterielle Versorgung des Tumors mittels Kontrastmittel-Blush) vorhanden ist. Ist dies der Fall, kann die TACE durchgeführt werden.

Als Zytostatika werden häufig im Embolisat Anthrazykline oder Cisplatin benutzt. Durch die TACE kommt es zu einer hoch konzentrierten Akkumulation der zytotoxischen Substanzen im HCC. Gegebenenfalls können zusätzliche Embolisationsmaterialien verwendet werden. Ein selektiver dauerhafter Verschluss der arteriellen Versorgung des HCC wird hier angestrebt.

Laut EASL-Empfehlung nach BCLC-Score sind für die TACE vor allem Patienten im intermediate- Stage geeignet [27]. Eine Überlegenheit der TACE gegenüber „Best-supportive- care“ konnte gezeigt werden [51]. Auch kann eine Kombination verschiedener lokal- ablativer Verfahren sinnvoll sein, z.B. eine Kombination von RFA und TACE [53, 55].

1.2.3 Strahlentherapie bei hepatozellulärem Karzinom

Lebergewebe hat nur eine geringe radiotherapeutische Toleranz. Außerdem besteht bei den meisten Patienten mit hepatozellulärem Karzinom eine schlechte Leberfunktion, was eine Strahlentherapie weitgehend limitiert. In den letzten Jahren wurden moderne Bestrahlungstechniken entwickelt, die relativ hohe Dosen an den Zielort applizieren, ohne umgebendes Gewebe massiv zu schädigen. Hierzu zählen die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT), die stereotaktische Bestrahlung (SRT), sowie die bildgestützte Radiotherapie (IGRT) [59]. Eine Protonen- und Kohlenstoffionenbestrahlung wird derzeit in Studien erprobt [58].

1.2.3.1 Selektive intraarterielle Radiotherapie (SIRT)

Die selektive intraarterielle Radiotherapie ist eine Therapieform, die ebenfalls intraarteriell über einen Angiographiekatheter eingebracht wird. Sie zählt zu den Brachytherapien.

Hierbei wird ein β -Strahler in die tumorversorgenden Gefäße eingebracht. Kleine Mikrosphären tragen hierbei den β -Strahler $^{90}\text{Yttrium}$. Das $^{90}\text{Yttrium}$ zerfällt im Tumorgewebe und emittiert β -Strahlen. Diese haben eine geringe Energie (0,935 MeV) und eine Penetrationstiefe von durchschnittlich 2,5 mm in das Tumorgewebe. Hierdurch wird umgebendes gesundes Lebergewebe geschont. Voraussetzung zur Durchführung einer SIRT sind Bilirubinwerte unter 2 mg/dl sowie eine maximale Erhöhung der Transaminasen um das 5-fache der Norm.

Bei der SIRT ist der embolisierende Effekt geringer als bei der TACE. Da über arterio-venöse Shunts strahlende Partikel in gesundes Lebergewebe oder extrahepatisches Gewebe verschleppt werden und dort Strahlenschäden bedingen können, ist eine entsprechende Shuntsituation zuvor ausschließen.

Die SIRT wurde bisher überwiegend für Patienten mit einem Teilverschluss der V. portae verwendet. Bei Patienten mit Pfortaderthrombose und Leberzirrhose Child-Pugh Stadium A wurde das mediane Überleben nach SIRT mit 10,4 Monaten angegeben [57].

1.2.4 Chemotherapie bei hepatozellulärem Karzinom

Viele Zytostatika-Regimes sind im Laufe der Zeit in adjuvant/neoadjuvanter Form bis hin zur palliativen Chemotherapie beim hepatozellulären Karzinom getestet worden.

1.2.4.1 Adjuvante/neoadjuvante Chemotherapie nach Resektion oder Ablation

Aufgrund der erhöhten Rezidivrate (70%) nach erfolgter HCC Resektion oder Ablation wurden in der Vergangenheit verschiedene Regimes in Studien getestet. Leider waren zum einen die Fallzahlen sehr klein, zum anderen ergaben sich widersprüchliche Ergebnisse. So gibt es bisher keine Empfehlung zur Durchführung einer adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie, auch nicht mittels Interferon oder Sorafenib [56].

1.2.4.2 Chemotherapie allgemein

Zahlreiche Regimes sind zur Behandlung des HCC analysiert worden, meist in kleinen, nicht-randomisierten Phase-II-Studien. Das HCC ist ein relativ chemotherapie-resistenter Tumor. Dies mag daran liegen, dass das HCC eine große Zahl an p-Glycoprotein, Glutathion-S-transferase, Hitzeschockproteine und

Mutationen im p53 Gen exprimiert. Zudem ist die zytostatische Therapie häufig durch die zu Grunde liegende Leberfunktionseinschränkung stark limitiert.

Folgende Studien sollen beispielhaft aufgeführt werden, vergleiche auch **Tabelle 39**:

- Doxorubicin: Mehrere Studien wurden mit Doxorubicin Monotherapie durchgeführt, (Patientenzahlen n= 106-445, das mediane Überleben lag bei 10,6 Wochen) [60]; Nach Doxorubicin plus Tamoxifen, (n= 38 Phase II Studie) lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 7 Monaten [61]
- Fluorpyrimidine plus Leukovorin: Ansprechraten bis 28% [62], allerdings zum Teil auch deutlich niedriger [63]
- Kombinationschemotherapie: GEMOX (medianes Überleben 11,5 Monate) [65], XELOX (Progressionsfreies Überleben 4,1 Monate) [64], FOLFOX (Progressionsfreies Überleben 3 Monate) [66]

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich über die Jahre kein Chemotherapieregime durchgesetzt hat. Die mittlere Überlebenszeit all dieser Regime ist kurz (4,4-11,6 Monate) und die Nebenwirkungsraten sind hoch.

1.2.5 Target Therapien

Prinzip der Target Therapie ist die direkte Antiangiogenese. Im Stadium C (advanced-stage) einer HCC Erkrankung nach der BCLC Einteilung wird eine molekular gezielte Therapie (Target Therapie) empfohlen [67]. Antiangiogenese spielt ab einer Tumorgroße von 1,2 mm eine Rolle. Einzelne Parameter wie Gefäßdichte im Tumor (sichtbar in der histologischen Aufbereitung des Tumors) oder andere pro-angiogenetische Serumparameter (VEGF Spiegel) sind Prognoseparameter im Hinblick auf den Endpunkt Überleben bei HCC [76, 77,78].

Angiogenese und die Signalwege via *Raf/MEK/ERK* spielen in der Entwicklung des HCC eine große Rolle [105]. Eine Blockade tumorbefördernder Signalwege erschien daher erfolgsversprechend

Der *Raf/MEK/ERK* Signalweg spielt eine herausragende Rolle in der Regulation von Zellproliferation, Überleben der Zelle und Zelldifferenzierung bei HCC und stellt einen möglichen Therapieangriffspunkt dar [105]. Desweiteren ist VEGF- A ein multifunktionales angiogenetisches Zytokin, welches von den Tumorzellen selbst produziert wird. Zudem besitzt es eigene Rezeptoren (VEGFR-1-2, Neuropilin) im Gefäßendothel.

Die Expression der VEGF-mRNA korreliert mit der Vaskularisation im HCC. Durch Ligandenbindung wird der Rezeptor durch Phosphorylierung der Tyrosinkinasen aktiviert.

Dies führt zu:

- Steigerung der mikrovaskulären Permeabilität
- Reprogrammierung der Genexpression
- Überlebensförderung der Endothelzellen
- Schutz vor Alterungsprozessen
- Induktion von Angiogenese
- Induktion von Lymphangiogenese
- Induktion von Endothelzellmigration und Teilung [79].

Tumorzellen können pro-angiogenetische Substanzen selbst bilden (z. B.: VEGF). Dies stimuliert in autokriner und parakriner Weise auch das Tumorwachstum selbst über KDR und Flt-1 Rezeptoren.

Aufgrund der immunmodulatorischen Wirkung von VEGF kann von einer synergistischen Beziehung bei gleichzeitiger anti-angiogenetischer und anti-inflammatorischer Therapie ausgegangen werden. VEGF inhibiert die Ausreifung von CD34+ Zellen zu Dendriten und VEGF Spiegel im Serum können mit dem Grad der Makrophageninfiltration im Tumor korrelieren [80, 81,82].

Ein Medikament mit direkter antiangiogenetischer Wirkung ist Sorafenib.

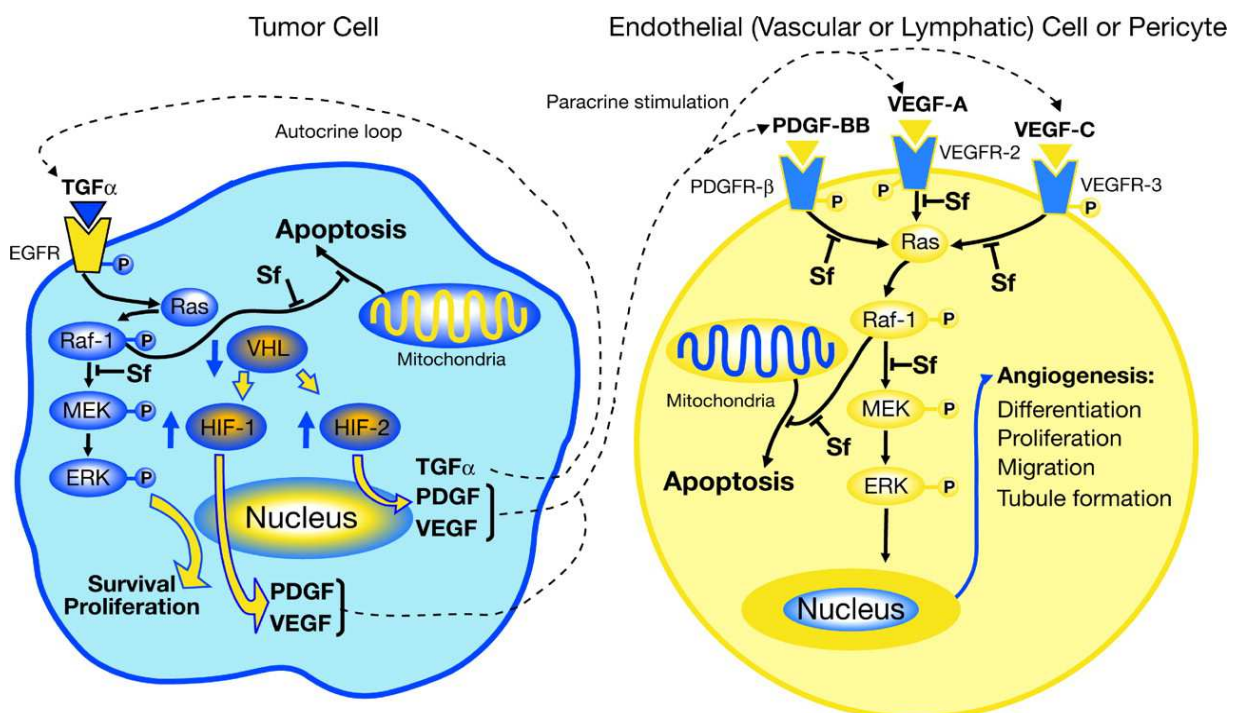
1.2.5.1 Sorafenib

Sorafenib ist ein Multikinase-Inhibitor, welcher die Apoptose induziert und die Proliferation der Tumorzellen hemmt. Er wirkt zum einen auf Rezeptorebene auf die Zielzelle ein sowie über intrazelluläre Signalwege (siehe Abbildung 5).

Er greift an folgenden Zielstrukturen an:

- VEGF-1,-2,-3 = Rezeptor-Tyrosinkinasen der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren
- Raf-1 + B-Raf = Serin-Threonin-Kinasen
- PDGFR- β = Plättchen-assoziiierter Wachstumsfaktor- Rezeptor
- RAF/MEK/ERK- Signalwege
- Flt3 und c-KIT [68]

Abbildung 5: Angriffspunkte des Sorafenib, Übernommen aus: Wilhelm SM, Adnane L., Newell P., et al., "Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling"



Somit besitzt Sorafenib ein duales Wirkprinzip und beeinflusst die Tumor-Angiogenese und die Tumorzellproliferation. Im PLC/PRF/5 HCC Xenograft Maus Model konnte bewiesen werden, dass Sorafenib dosisabhängig das Tumorwachstum inhibiert. Sorafenib induziert Tumorzellapoptose und inhibiert den RAF Signalweg [70].

In der klinischen SHARP Studie wurden 602 Patienten randomisiert. 299 Patienten erhielten Sorafenib, 303 Patienten ein Placebo. Endpunkt der Studie waren HCC-Progress oder Abbruch wegen Nebenwirkungen.

Die Studie wurde nach der zweiten geplanten Interimsanalyse gestoppt, nachdem 321 Patienten verstorben waren, davon 143 in der Sorafenibgruppe. Patienten in der Sorafenibgruppe überlebten im Median 10,7 Monate. Die Patienten der Placebogruppe 7,9 Monate. Dieser Unterschied war mit $p < 0,001$ hochsignifikant. Nebenwirkungen waren vor allem Durchfall und Hand-Fuß Syndrom [69]. Im Übrigen war die Verträglichkeit der Sorafenib Therapie gut.

Diese Ergebnisse wurden in weiteren Studien bestätigt, so dass Sorafenib aktuell eine Option für Patienten mit fortgeschrittenem hepatozellulärem Karzinom (Fernmetastasen, lokal nicht kontrollierbar) und Leberzirrhose Child-Pugh Stadium A ist [71].

Bei Patienten mit Leberzirrhose Child B oder C konnte kein klarer Überlebensvorteil gesehen werden [72].

1.2.5.2 Programmed cell death protein 1-Inhibitoren (PD1- Inhibitoren)

Eine weitere Möglichkeit der Therapie, welche 2015 erstmals in der Literatur erwähnt wurde, sind PD1- Inhibitoren. Diese wirken vor allem immunmodulatorisch. Eine Überexpression von PD-L1 in HCC Zellen ist mit einer schlechten Prognose assoziiert. Deshalb wurde in einer Phase I/II Studie der monoklonale IgG4- AK PD1-Inhibitor Nivolumab verabreicht. Es wurden 41 Patienten eingeschlossen mit einem Child- Pugh Score von fünf ($n=35$) oder sechs ($n=6$), 77% dieser Patienten waren mit Sorafenib vorbehandelt. Zwanzig Patienten waren Hepatitis negativ, 19 Patienten

positiv. Ein gutes Ansprechen mit zwei kompletten Remissionen, sieben partiellen Remissionen und 18 stabilen Patienten wurde gesehen [133].

Somit stellt Immunmodulation durch PD1- Inhibitoren bei guten Ansprechraten und akzeptablem Nebenwirkungsprofil einen vielversprechenden Therapieansatz dar.

1.2.5.3 Andere Target- Therapien

Weltweit laufen momentan Studien mit verschiedenen Target- Therapien (Multikinase-Inhibitoren) in verschiedenen Studienphasen. Eine Übersicht gibt Tabelle13 [67].

Tabelle 13: Laufende Studien mit Target Therapie im HCC

Angriffspunkt	Medikamentenname	Studienphase
EGFR pathway inhibitors		
EGFR	Erlotinib	Phase II/III
EGFR	Cetuximab	Phase II
EGFR, Her 2	Lapatinib	Phase II
VEGF/BEGFR pathway inhibitors		
VEGF-A	Bevacizumab	Phase II
VEGFR-2 EGFR	Vandetabib	Phase II
VEGFR-1-3	AZD2171	Phase II
Ras/Raf/ MEK pathway inhibitors		
Ras	Lonarfanib	Phase II
Raf-1, VEGFR-2-3, PDGFR, c-KIT	Sorafenib	Approved for advanced HCC Phase II/III in Combination

Angriffspunkt	Medikamentenname	Studienphase
MEK		
PI3K/Akt/PTEN	AZD 6244	Phase II
Pathway inhibitors		
m- TOR	Sirolimus	Phase I/II
m- TOR	Everolimus	Phase I/II
Enhancing apoptosis		
TRAIL-R1	Mapatumumab	Phase I
Proteasome inhibitors		
Proteasomes	Bortezomib	Phase I
HDAC inhibitoren		
HDAC	LBH 589	Phase I
HDAC	Vorinostat	Phase I

1.3 Auswahl der Studienmedikation

In der hier vorliegenden Studie wurden die Medikamente Pioglitazon, Rofecoxib und Capecitabin verwendet. Zunächst wird nun die Rationale dieser Auswahl aufgeführt. Bei der Auswahl der Therapeutika stellt die Inflammationskontrolle das wichtigste therapeutische Prinzip dar.

So wurde beim metastasierten malignen Melanom eine anti-angiogenetische und anti-inflammatorische Therapie in Kombination mit niedrig dosierter metronomer Chemotherapie versus niedrig dosierter metronomer Chemotherapie alleine verabreicht. Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten Unterschied im progressionsfreien Überleben von 2,0 Monaten im anti-inflammatorischen, angiogenetischen Arm versus 1,2 Monaten im Arm mit metronomer Chemotherapie [73]. Insbesondere zeigte sich bei metastasiertem Melanom, dass Inflammationskontrolle (Abfall des C- reaktiven Proteins) mit signifikant verlängertem Überleben verbunden war [73].

Diese hochinteressanten Ergebnisse führten zu einer Ausweitung entsprechender klinischer Studien zu antiinflammatorischen/antiangiogenetischer Therapienprinzipien auf weitere fortgeschrittene Tumoren wie dem fortgeschrittenen Magenkarzinom, Prostatakarzinom, multiplen Myelom, endemischen Kaposisarkom (Case-report mit Teilremission) [74], malignen vaskulären Tumoren [75] oder dem metastasiertem Nierenzellkarzinom. Diese Studien zeigten, dass die Modulation von "Hallmarks of Cancer" mit ausschließlich regulatorisch aktiven Substanzen ein hohes Potential in der Behandlung von Patienten in der Palliativphase aufweist [73, 74, 75].

Auch beim Nierenzellkarzinom war das CRP- Ansprechen mit einem signifikant verlängertem Progressions- freien Überleben verbunden [101].

1.3.1 Coxib

Bezüglich der Coxibe sind bisher mehrere Präparate in Studien erprobt worden. Coxibe hemmen selektiv die Cyclooxygenase 2 (COX-2). Ein Schlüsselenzym der Prostaglandinsynthese. Über COX-2 vermittelte chronische Entzündungsprozesse kann eine karzinogene Wirkung entstehen [90].

In hepatozellulären Karzinomzellen konnten erhöhte COX-2 Spiegel nachgewiesen werden. Die Interaktionen zwischen COX-2 Signalwegen und den Signalwegen EGFR, Met, iNOS spricht für einen hier multimodalen Therapieansatz [86]. Die COX-2-Inhibition führt zu Apoptose-Induktion und einer Reduktion der Tumorzellproliferation [83]. Zudem wirken Coxibe auch anti-inflammatorisch.

Im Tiermodel konnte Zellzyklusarrest, Apoptose-Induktion und Nekrose-Induktion durch die Gabe eines Coxibes in hepatozellulären Karzinomzellen nachgewiesen werden [88, 89].

Klinisch gibt es bisher nur Einzelfallberichte zu gutem Ansprechen auf eine Coxib-basierte Therapie [84, 85,87].

Zu Beginn der Studie wurde Rofecoxib (Vioxx[®]) verwendet, welches 2004 durch Etoricoxib (Arcoxia[®]) ersetzt wurde, nachdem Rofecoxib wegen zu hoher kardiovaskulärer Risiken vom Markt genommen werden musste [91].

1.3.2 Pioglitazone

Medikamente aus der Gruppe der Glitazone wirken als PPAR- α/γ Agonisten. Der Rezeptor PPAR- γ (Peroxisome proliferator-activated receptor γ) ist ein nukleärer Transkriptionsfaktor. Er ist ein nukleärer Rezeptor aus der Steroidrezeptorfamilie, und wird durch Liganden aktiviert. Beschrieben ist seine Rolle bei der Adipozytendifferenzierung und der Tumorgenese. Eine Hochregulierung der PPAR- γ -Expression ist bei malignen Tumoren beobachtet worden [121].

Beim Malignen Melanom stellte sich heraus, dass die PPAR- γ -Expression auf Melanomzellen mit einem besonders gutem Ansprechen auf eine Pioglitazon-haltige metronome Therapie verbunden ist [121]. Auch in hepatozellulären Karzinomzellen wurde eine erhöhte PPAR- γ -Expression nachgewiesen.

PPAR- γ -Agonisten hemmen die VEGF-vermittelte Angiogenese und induzieren Apoptose am Gefäßendothel im Tiermodell [92]. Desweiteren wurde bei Diethylnitrosamin-verursachtem HCC im Tiermodell eine Hemmung des Tumorwachstums durch Pioglitazone gesehen [93]. In einer weiteren präklinischen Studie wurde eine Inhibierung der frühen karzinogenen Transformation von Hepatozyten gesehen, allerdings kein Zelltod. Alle Ereignisse korrelierten mit einer Zunahme der Expression von „cyclin-dependent kinase inhibitor p27“ (kip1) [94].

Bei Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom konnte gezeigt werden, dass das progressions-freie Überleben abhängig von der PPAR γ -Expression ist [73]. Eine Absenkung des Serum C-reaktiven Proteins unter immunmodulatorischer Therapie war sowohl beim Melanom als auch beim Nierenzellkarzinom mit einer signifikanten Veränderung des Gesamtvolumens verbunden [73, 101].

1.3.3 Capecitabin

Capecitabin ist ein Fluoropyrimidin, welches oral gegeben werden kann. Es wird zügig und vollständig resorbiert und über drei Schritte zur Wirksubstanz 5-Fluorouracil (5-FU) metabolisiert [95]. Der letzte Metabolisierungsschritt wird durch die Thymidin-Phosphorylase katalysiert, die sich in Tumorzellen in höherer Konzentration als in normalen Geweben findet. Dadurch wird eine relative Tumorselektivität der zytotoxischen Wirkung von Capecitabin erreicht [96]. Capecitabin wird in einer Dosierung von 2xtgl 1g pro m² Körperoberfläche verabreicht. Die Gabe erfolgt über 14 Tage, gefolgt von einer Woche Pause [97].

Die Effektivität von Capecitabin konnte bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom belegt werden. Zudem zeigte es ein geringes toxisches Profil auftretende Nebenwirkungen waren gut zu behandeln [98].

Die metronome niedrigdosierte Chemotherapie mittels Capecitabin wirkt immunmodulatorisch durch Depletion der T- Zellen.

Somit wird die anti-inflammatorische Therapie mit Pioglitazon und Coxibe und mittels Capecitabin als immunmodulatorischem und antiangiogenetischem Partner ergänzt.

1.3.4 Interaktionen

Metronome niedrigdosierte Chemotherapie reguliert Thrombospondin 1 hoch, PPAR γ -Agonisten den korrespondierenden Rezeptor CD36. Es muss daher ein synergistischer Effekt zwischen beiden Therapieprinzipien angenommen werden [134].

COX-2 ist regelmäßig in malignen Tumoren stark überexprimiert, durch Inhibition wird ein antiinflammatorischer/ antiangiogenetischer und immunmodulatorischer Effekt erreicht.

2 Material und Methoden (Studienprotokoll)

Im folgenden Teil wird das Studienprotokoll der vorliegenden Studie vorgestellt, sowie ein Überblick über die Studienpopulation gegeben.

2.1 Studienziele

Als Studienziele wurden in der hier vorliegenden Doktorarbeit die Effektivität im Sinne des progressionsfreien Überlebens und die Durchführbarkeit einer Kombinationstherapie mit Etoricoxib, Pioglitazone und Capecitabin bei Patienten mit HCC definiert.

2.1.1 Primäre Studienziele

Das primäre Studienziel umfasst die Bestimmung des progressionsfreien Überlebens.

2.1.2 Sekundäre Studienziele

Als sekundäre Studienziele wurden definiert:

- Die AFP Ansprechrate
- Die Ansprechrate/ Erfassung der Tumorgroße im Verlauf
- Die Gesamtüberlebensrate
- Die Beurteilung der Verträglichkeit der anti-angiogenetischen Therapie in Kombination mit Capecitabin und das Auftreten von schweren Toxizitäten

2.2 Art der Studie

In der vorliegenden Studie handelt es sich um eine multizentrische, prospektive nicht-kontrollierte Phase II Studie.

2.3 Patientenanzahl

Die Statistische Fallzahlkalkulation ergab eine Patientenanzahl von 35 Patienten, die hinsichtlich der Zielparameter ausgewertet werden sollten. Es wurden insgesamt 38 Patienten eingeschlossen. Diese Patientenpopulation entspricht der Stichprobe.

Im Verlauf der Studie wurde eine große Anzahl von Patienten für den Studieneinschluss "gescreent", welche die Einschlusskriterien aber nicht erfüllten. Diese Patienten wurden studienanalog behandelt, da keine Behandlungsalternative außer „best- supportive-care“ zur Verfügung gestanden hätte.

So konnten weitere Therapiedaten gewonnen werden. In der analogen Patientengruppe befanden sich 23 Patienten. Die Eigenschaften der Patientengruppen werden zu einem späteren Zeitpunkt genauer beschrieben.

2.4 Zeitplan

Der Studienplan sah vor, die Patienten im Zeitraum von Januar 2004 bis Januar 2006 zu rekrutieren, mit einem Nachbeobachtungszeitraum von 1 Jahr.

In der Studiengruppe wurden Patienten vom Februar 2004 bis November 2006 rekrutiert.

In der analogen Gruppe wurden Patienten von April 2004 bis Oktober 2006 rekrutiert.

2.5 Teilnehmende Studienzentren

Die Koordination der Studie wurde durch die Studienzentrale des Klinikum der Universität Regensburg, Abteilung für Hämatologie/Onkologie durchgeführt. Leiter der klinischen Studie war Professor Dr. Albrecht Reichle.

Die schriftliche Dokumentation der Patienten in den dafür vorgesehenen Dokumentationsbögen (CRFs = case report forms) erfolgte durch die Doktorandin selbst. In der Studienzentrale waren Frau Roswitha Pilz und Frau Dr. rer. nat. Anna Berand für die Dokumentation zuständig. Die teilnehmenden Zentren umfassten die Universitätsklinik Regensburg, das Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Regensburg, das Klinikum Augsburg sowie das Klinikum Esslingen. Die korrespondierenden Zentren dokumentierten die von ihnen betreuten Patienten, auf den vorgegebenen Dokumentationsbögen selbst.

2.6 Patientenmeldeverfahren

Vor Studienaufnahme erfolgte eine Überprüfung der Patientendaten, sowie der Ein- und Ausschlusskriterien durch den verantwortlichen Arzt.

Anschließend wurden die Ergebnisse und Patientendaten per Fax an die Studienzentrale übermittelt.

2.7 Patientenauswahl

Zur Selektion der Patienten wurden folgende Ein- bzw. Ausschlusskriterien definiert:

2.7.1 Einschlusskriterien

- Histologisch gesichertes, fortgeschrittenes HCC

- Keine chirurgische Therapieoption
- Keine Option für nicht- chirurgische lokal-ablative Verfahren
- Kriterien für einen Progress des HCC
 - Neu aufgetretene Metastase oder Größenzunahme > 25%
 - Zunahme tumorbedingter Schmerzen
 - AFP Anstieg > 25%
- Alter > 18 Jahre
- Ausreichende Nierenfunktion (Kreatinin < 1,3 mg/dl)
- Leberwerte (GOT, GPT, Gamma GT) < 1,25 –fache obere Norm außer tumorbedingt
- Bei Zirrhose: Child-Pugh Klasse A
- Ausreichende Knochenmarkfunktion: Leukozyten $\geq 2000/\mu\text{l}$, Thrombozyten $\geq 100000/\mu\text{l}$
- zu erwartende ausreichende Kooperativität der Patienten
- schriftliches Einverständnis des Patienten zur Studienteilnahme
- Lebenserwartung >3 Monate

2.7.2 Ausschlusskriterien

- Zweitneoplasie
- Schwerwiegende, dekompensierte chronische Erkrankung
- Akute Infektionskrankheiten
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankung

- Leberzirrhose Child B oder C
- Unzureichende kardiale Funktion (manifeste Herzinsuffizienz oder koronare Herzkrankheit)
- Schwere Stoffwechselstörung, insbesondere nicht eingestellter Diabetes mellitus
- Nicht gewährleistete Verlaufskontrolle unter Therapie bzw. Nachsorge

2.8 Medikation, Behandlungsplan und Dosiervorschriften

Die verabreichten Studienmedikamente waren Pioglitazone (**Actos**), Etoricoxib (**Arcoxia**) und Capecitabin (**Xeloda**). Es wird Handelsware verabreicht. Daher wurde die Studie kurz als "**AAX**-Studie" bezeichnet.

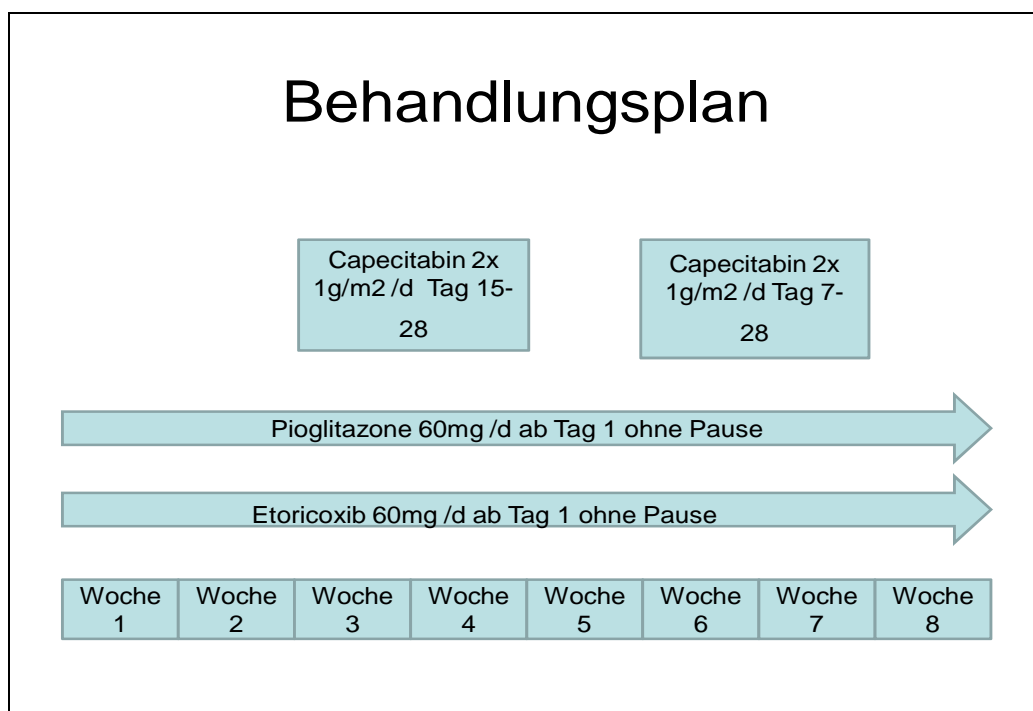
Hinweise zu den Nebenwirkungen geben die jeweils gültigen Fachinformationen, welche in den Appendices angehängt wurden. Jedem Patienten wurde ein Behandlungsplan ausgehändigt

2.8.1 Übersicht über den Therapieplan

Antiangiogenetische Therapie wurde jeweils einmal täglich in einer Dosierung von Pioglitazone 60mg und Etoricoxib 60mg eingenommen.

Capecitabin wurde für 2 Wochen gefolgt von einer Woche Pause ab Woche 3 verabreicht. Dann erneuter Zyklus mit Einnahme von Capecitabin an den Tagen 15-28 (siehe Abbildung 6).

Abbildung 6: Übersicht über den Therapieplan



2.8.2 Antiangiogenetische Therapie

Pioglitazone (Actos) und Etoricoxib (Arcoxia) wurden jeweils einmal täglich morgens eingenommen. Hierunter erfolgte eine Kontrolle der Leber und Nierenwerte in 14-tägigem Rhythmus. Gegebenenfalls erfolgte die Anpassung der Arcoxia-Dosierung nach folgendem Schema:

Dosisanpassung Arcoxia:

- Kreatinin > 1,3 mg/dl und/oder Child- Pugh- Score 7-9: Reduktion auf 60mg jeden 2. Tag.
- Kreatinin > 1,5 mg/dl und/oder Child-Pugh- Score größer/gleich 10: Absetzen. Nach Normalisierung des Kreatinin, neuerlicher Versuch mit Arcoxia 60mg jeden 2. Tag möglich. Bei erneutem Anstieg des Kreatinin wurde Arcoxia dauerhaft abgesetzt.

In wöchentlichem Abstand wurde das Gewicht kontrolliert. Bei eventuell auftretenden Oberbauchbeschwerden wurde ein Hämoccult-Test durchgeführt.

2.8.3 Chemotherapie

Capecitabin (Xeloda) wurde als Tabletten zu je 500mg verabreicht. Die Tabletten sind nicht teilbar. Die Tagesdosierung wurde je nach Quadratmeter (m^2) Körperoberfläche auf einen durch 500 teilbaren Wert abgerundet. Die Gabe von Capecitabin (Xeloda) erfolgte 2x tgl. jeweils 30 Minuten vor einer Mahlzeit im Abstand von 12 Stunden. Die Einnahme von Capecitabin 2000mg/ m^2 begann am Tag 15. Einnahme Tag 15-28 kontinuierlich, gefolgt von einer Woche Pause, Wiederholung alle 3 Wochen. 100% Dosierung (2000mg/ m^2) erfolgte in Abhängigkeit von der Körperoberfläche und Verteilung der einzunehmenden Tabletten.

Tabelle 14: Berechnung der Capecitabin-Dosierung nach m^2 Körperoberfläche

Körperoberfläche	Gesamtdosis pro Tag	Anzahl der einzunehmenden Tabletten a 500 mg	
m^2	mg	morgens	abends
$\leq 1,49$	2500	2	3
1,50 – 1,74	3000	3	3
1,75- 1,99	3500	3	4
$\geq 2,00$	4000	4	4

Capecitabin wurde bei Ansprechen bzw stabiler Erkrankung in 21-tägigen Rhythmus eingenommen. Bei Progress nach achtwöchiger Behandlung wurde die Behandlung abgebrochen.

Dosisanpassung:

- Nebenwirkungen konnten durch symptomatische Behandlung und / oder Änderung der Dosierung beherrscht werden (siehe Tabelle 15).
- Wenn die Dosierung einmal reduziert wurde, wurde sie im Verlauf nicht noch einmal erhöht.
- Wurde die Einnahme aufgrund Nebenwirkungen ausgelassen, wurde diese nicht ersetzt oder nachgeholt. Es wurde der geplanten Behandlungszyklus fortgesetzt.

Tabelle 15: Schematische Darstellung über Dosisreduktion und Therapieverzögerungen für Capecitabin

Toxizität	Grad II	Grad III	Grad IV
Erstes Auftreten des Symptoms	Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0 oder I erreicht ist, dann Fortführung mit 75% der Dosis mit Prophylaxe wenn möglich	Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0 oder I erreicht ist, dann Fortführung mit 75% der Dosis mit Prophylaxe wenn möglich	Abbruch der Behandlung falls behandelnder Arzt Fortführung im Interesse des Patienten für unerlässlich hält, Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0 oder I, dann 50% der Anfangsdosis
Zweites Auftreten des Symptoms	Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0 oder I erreicht ist, dann Fortführung mit 50% der Dosis mit Prophylaxe wenn möglich	Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0 oder I erreicht ist, dann Fortführung mit 50% der Dosis mit Prophylaxe wenn möglich	
Drittes Auftreten des Symptoms	Abbruch der Behandlung „off-Study“ falls behandelnder Arzt Fortführung im Interesse des Patienten für unerlässlich hält, Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0 oder I, dann individuelle Dosis nach RS mit der Studienzentrale	Abbruch der Behandlung „off-Study“ falls behandelnder Arzt Fortführung im Interesse des Patienten für unerlässlich hält, Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0 oder I, dann individuelle Dosis nach RS mit der Studienzentrale	

Der Ausprägungsgrad des Hand-Fuß-Syndroms (HFS) (Syn: Hand-Fuß-Hautreaktion, palmoplantare Erythrodysästhesie, durch CTX induziertes akrales Erythem) wird nach der neuesten Version des „expanded toxicity criteria“ des National Cancer Institute of Canada wie folgt eingeteilt:

- Grad I: schmerzloses Erythem, Dysästhesie/Parästhesie ohne Beeinträchtigung der täglichen Aktivität
- Grad II: schmerzhaftes Erythem mit Schwellung, das die tägliche Aktivität beeinträchtigt
- Grad III: feuchtes Abschuppen, Ulzerationen, Blasen, starke Schmerzen

Beim Auftreten einer Grad II oder III Toxizität, wurde die Verabreichung von Capecitabin unterbrochen, bis die Beschwerden remittierten, oder die Intensität auf Grad I vermindert wurde.

Die Gabe von Pyridoxin (Vitamin B6 200mg/die) bei HF-Syndrom konnte erwogen werden.

2.8.4 Begleit- und Supportivmedikation

Bei Thromboseanamnese war eine Begleitmedikation mittels Fraxiparin 1x tgl. sc. vorgesehen, ebenso bei großen Tumoren oder Gefäßkompression. Bei Fieber in der Neutropenie kam die nach Klinikstandard übliche empirische antibiotisch /antimykotische Therapie zur Anwendung

Erythrozytenkonzentrate sowie Thrombozytenkonzentrate wurden falls nötig entsprechend Klinikstandard verabreicht. Bei therapieassoziierte Anämie durfte Erythropoietin eingesetzt werden.

Nicht gestattet waren die Verabreichung von zusätzlichen Zytostatika oder anderer antiangiogenetisch wirksamer Substanzen (z.B. Thalidomid).

2.9 Untersuchungen

Tabelle 16 zeigt den Untersuchungsplan der Studienpatienten.

Tabelle 16: Untersuchungsplan bei antiangiogenetischer Therapie des HCC

Untersuchungsplan antiangiogenetische Therapie bei HCC										
Untersuchung	Einschluss									
Woche der Therapie	Woche 0	W3	W6	W12	W18	W24	M9	M12	M18	M24
Ein/Ausschluss-kriterien	+									
Anamnese	+									
Klinische Untersuchung										
Tumorausbreitung	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Körp. Untersuchung	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Toxizität	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Laboruntersuchungen										
Hämatologie	+	+	+	+	+	+				
Gerinnung	+	+	+	+	+	+				
Niere	+	+	+	+	+	+				
Leber	+	+	+	+	+	+				
AFP	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Bildgebende Verfahren (Tumorausbreitung)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Lebensqualität	+	+	+	+	+	+				
Blutserum	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Bildgebende Verfahren wurden durchgeführt wenn sie zur Dokumentation der Tumorausdehnung sinnvoll erschienen z.B. zur Vermessung von Referenzmetastasen.

Serum wurde zur Untersuchung des antiangiogenetischen Effekts kryoasserviert.

Bei Progredienz erfolgte spätestens in Woche 8 ab Studieneinschluss ein Abbruch der Therapie.

Die in Tabelle 16 gezeigten Untersuchungen werden nun genauer beschrieben:

- Ein und Ausschlusskriterien: entsprechend Prüfplan (siehe S.47)
- Anamnese: Größe, relevante Begleiterkrankungen, Vor- und Begleitmedikation, subjektive Beschwerden, supportive Therapie
- Körperliche Untersuchung: untergliedert nach Organsystemen, Gewicht, Allgemeinzustand nach WHO
- Blutbild: Hb, Hkt, kleines Blutbild
- Gerinnung: Fibrinogen, Prothrombinzeit, PTT
- Klinische Chemie: Elektrolyte, SGOT, SGPT, AP, LDH, Gamma GT, Kreatinin, Gesamt- Bilirubin, CRP, Gesamtproteine, Albumin, Glukose, CRP
- Urinstatus: pH, Protein, Glukose, Erythrozyten
- Tumormarker: AFP
- Tumorausbreitung: Quantifizierung messbarer Tumorerkrankungen mittels geeigneter bildgebender Verfahren (z.B. Röntgen-Thorax, Sonographie, Spiral- CT, MR oder PET)
- Wenn möglich Asservierung von Tumorfrischmaterial
- Serumproben zur Bestimmung angiogenetischer Parameter

2.10 Therapiebewertung

2.10.1 Remissionskriterien

Die Wirksamkeit der kombinierten antiangiogenetischen/zytostatischen Therapie wurde durch klinische Untersuchung, AFP-Kontrollen und wenn möglich geeignete bildgebende Verfahren überprüft.

Die Beurteilung der Wirksamkeit erfolgte anhand des AFP Ansprechens, welches anhand der internationalen Leitlinien für Phase II Studien beim HCC evaluiert wird und anhand der unten aufgeführten WHO- Kriterien bei Patienten mit Metastasen anhand geeigneter Bildgebung.

Definition der Remission nach WHO:

- **1. Komplette Remission (CR):**

Vollständige Rückbildung aller messbaren Tumormanifestationen, dokumentiert durch 2 mindestens 4 Wochen auseinander liegende Kontrolluntersuchungen

- **2. partielle Remission (PR):**

Größenabnahme der Summe aller Flächenmaße (Produkt der zwei größten Tumordurchmesser) aller messbaren Tumorbefunde (oder $\geq 50\%$ ige Größenreduktion bei linearer Messung eindimensional messbarer Läsionen) um $\geq 50\%$ für mindestens 4 Wochen, ohne Neuauftreten von Tumormanifestationen und ohne Progression irgendeines Tumorbefundes

- **3. No Change (NC):**

Keine Größenänderung der Tumorparameter für mindestens 4 Wochen, oder Tumorreduktion um weniger als 50%, oder Größenzunahme um $\leq 25\%$ ohne Auftreten neuer Metastasen

- **4. Progression („progressiv disease“ PD):**

Auftreten neuer Tumorkläsionen, oder mehr als 25%ige Größenzunahme der Tumordimension in einem oder mehreren Herden

- **Ansprechrate: Anzahl der kompletten und partiellen Remissionen**

- **AFP-Ansprechen:**

>50%iger Abfall des initialen AFP

Definition des progressionsfreien Intervalls nach UICC:

Als progressionsfreies Intervall („Progression- Free- Intervall“ oder „Time-to-Progression“) wird die Zeitdauer von Therapiebeginn bis zum Nachweis der Progression gewertet. Hierzu zählen Patienten mit CR, PR und NC.

2.10.2 Sicherheit

2.10.2.1 Definition unerwünschter Ereignisse

Zu den unerwünschten Ereignissen zählen

- alle zu beobachtenden Befindlichkeitsstörungen,
- subjektive oder objektive Krankheitssymptome inkl. Laborwertveränderungen,
- interkurrente Erkrankungen und Unfälle,

die während oder im Anschluss an die Therapiephase auftraten.

Sie wurden registriert, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit der Arzneimittelgabe vermutet wurde oder nicht. Ein Beispiel zeigt Tabelle 17.

Tabelle 17: Beispiele für unerwünschte Ereignisse

Ereignis	Unerwünschtes Ereignis	Zusammenhang mit Medikament X	Nebenwirkungsverdacht
Patient stirbt bei Flugzeugabsturz	Tod	Nein	Nein
Patient stürzt	Femurfraktur	möglich	Ja
Sepsis	Sepsis	möglich	Ja

2.10.2.2 Erfassung und Dokumentation unerwünschter Ereignisse

Alle unerwünschten Ereignisse wurden kontinuierlich während der Verlaufsbeobachtung und bei jeder Kontrollvisite registriert und entsprechend der Common-toxicity-criteria-Skala (CTC) Version 2.0 [99] bewertet.

Der Schweregrad dieser unerwünschten Ereignisse ist dabei wie folgt definiert:

Grad 1 (leicht):

Unerwünschtes Ereignis, gewöhnlich vorübergehend und im Allgemeinen die normale Aktivität des täglichen Lebens nicht beeinträchtigend. Zeichen oder Symptome bemerkbar, jedoch gut tolerierbar.

Grad 2 (mäßig):

Unerwünschtes Ereignis, welches die normale Aktivität des täglichen Lebens störend beeinträchtigt.

Grad 3 (schwer):

Unerwünschtes Ereignis, welches zu Arbeitsunfähigkeit führt und die normalen Aktivitäten des täglichen Lebens verhindert.

Grad 4 (lebensbedrohlich):

Auftreten von Symptomen, die unmittelbar zum Tode führen können.

Jedes unerwünschte Ereignis wurde genau überwacht, bis die Beschwerden abgeklungen waren.

Der Zusammenhang des unerwünschten Ereignisses mit der Applikation des Prüfmedikamentes wurde entsprechend den Klassifikationsmerkmalen der WHO beurteilt werden.

Tabelle 18: Klassifikationsmerkmale WHO

1. sicher	Ein klinisches Ereignis, inklusive Laborwertabweichung, das in einem zeitlich plausiblen Zusammenhang zu der Verabreichung des Medikaments steht, und das weder durch die zugrunde liegende(n) Erkrankung(en) noch durch andere Medikamente oder chemische Substanzen erklärt werden kann. Die Reaktion beim Absetzen des Medikaments ("Auslassversuch") sollte klinisch ebenfalls plausibel sein. Das Ereignis muss pharmakologisch oder phänomenologisch eindeutig sein; gegebenenfalls ist ein erneuter hinreichender Expositionsversuch zu unternehmen.
2. wahrscheinlich	Ein klinisches Ereignis, inklusive Laborwertabweichung, das in einem zeitlich angemessenen Zusammenhang zu der Verabreichung des Medikaments steht, und das wahrscheinlich nicht durch die zugrunde liegende(n) Erkrankung(en), andere Medikamente oder chemische Substanzen erklärt werden kann. Die Reaktion beim Absetzen des Medikaments ("Auslassversuch") ist klinisch angemessen. Informationen über einen erneuten Expositionsversuch sind nicht notwendig, um dieser Definition zu genügen.
3. möglich	Ein klinisches Ereignis, inklusive Laborwertabweichung, das in einem zeitlich angemessenen Zusammenhang zu der Verabreichung des Medikaments steht, das aber auch durch die zugrunde liegende(n) Erkrankung(en), andere Medikamente oder chemische Substanzen erklärt werden kann. Weitere Informationen zur Reaktion auf das Absetzen des Medikaments ("Auslassversuch") fehlen oder sind unklar.
4. unwahrscheinlich	Ein klinisches Ereignis, inklusive Laborwertabweichung, das in einem zeitlichen Zusammenhang zur Verabreichung des Medikaments steht, der aber einen kausalen Zusammenhang unwahrscheinlich macht, und bei dem andere Medikamente oder chemische Substanzen oder die zugrunde liegende(n) Erkrankung(en) auch plausible Erklärungen für das Ereignis bieten.

5. ungeklärt	Ein klinisches Ereignis, inklusive Laborwertabweichung, über das als ungünstige Reaktion berichtet wird, bei dem aber noch mehr Daten erforderlich sein müssen, um eine geeignete Beurteilung abzugeben oder bei der die zusätzlichen Daten gerade noch geprüft werden müssen
6. nicht erklärbar/nicht klassifizierbar	Ein Bericht, der eine ungünstige Reaktion unterstellt, über den aber kein Urteil abgegeben werden kann, da die Informationen unzureichend oder widersprüchlich sind, und der nicht unterstützt oder bestätigt werden kann.
7. kein Zusammenhang	Ein Zusammenhang erscheint ausgeschlossen, da die Latenzzeit zwischen Medikamentengabe und Reaktion nicht plausibel ist und/oder Alternativursache(n) bestätigt werde(n).

2.10.2.3 Definition schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (=SAE)

Als schwerwiegend wird ein unerwünschtes Ereignis bezeichnet, das

- Zu einer stationären Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung führt oder lebensbedrohlich ist oder
- Letal ist oder
- zu Behinderung, Missbildung, Zweittumor oder dauernder Arbeitsunfähigkeit führt
- beim Ereignis Tod sollte immer die Todesursache ermittelt und dokumentiert werden. Falls die Todesursache unbekannt ist und trotz sorgfältiger Recherche unbekannt bleibt, kann der Ausdruck „unerklärbarer Tod“ (unexplained death) verwendet werden.

2.10.2.4 Meldung von unerwünschten Ereignissen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) müssen durch den jeweils verantwortlichen Arzt innerhalb von 24h nach Bekanntwerden dem Studienleiter und dem Referat für Arzneimittelsicherheit der Herstellerfirma des mit dem SAE in Zusammenhang stehenden Arzneimittels gemeldet werden.

Die Meldung muss folgende Minimalkriterien enthalten:

- Mindestens zwei Angaben zur Identifizierung des Patienten (zB. Geburtsdatum plus Initialien)
- Arzneimittel
- Reaktion: zB. Symptom xy

Nicht-schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden im CRF (Case report form) dokumentiert.

Die Ethikkommission muss über ein SAE unterrichtet werden. Dies geschieht durch den Studienleiter.

2.11 Vorzeitiges Studienende

2.11.1 Vorzeitiges Studienende für den Patienten

Der Patient konnte jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden. Ein Behandlungsnachteil durfte ihm hierdurch nicht entstehen.

Mögliche Gründe für das Ausscheiden eines Patienten konnten sein:

- Widerruf der Patienteneinwilligung
- Eine weitere Beteiligung ist nach Abschätzen des Prüfarztes nicht akzeptabel

- Hinweise für Toxizitäten
- Mangelnde Kooperation/Compliance des Patienten
- Nachträgliche Feststellung, dass Ein/Ausschlusskriterien nicht erfüllt waren
- Neue Erkrankungen, die die Wirksamkeit der Behandlung beeinflussen

Bei diesen Patienten ist wenn möglich eine Abschlussuntersuchung durchzuführen und zu dokumentieren.

2.11.2 Vorzeitiges Studienende für die gesamte Studie

Die gesamte Prüfung kann vom Leiter der klinischen Prüfung unter Abwägung des Nutzen/Risiko- Verhältnisses unterbrochen oder beendet werden.

2.12 Dokumentation

Alle während der Studie erhobenen Daten wurden vom verantwortlichen Studienarzt oder einer von ihm beauftragten Person in die dafür erstellten Dokumentationsbögen eingetragen. Zudem mit Datum und Unterschrift abzuzeichnen.

Die Daten mussten vollständig und plausibel sein, sowie eindeutig und leserlich vorgenommen werden.

Korrekturen mussten so vorgenommen werden, dass die ursprüngliche Eintragung sichtbar blieb, zudem mussten Änderungen datiert und signiert werden.

2.13 Datenmanagement und statistische Aspekte

2.13.1 Datenmanagement und statistische Aspekte für die gesamte Studie

Die Datenerhebung erfolgte in den dafür vorgesehenen Dokumentationsbögen. Nach Abschluss der Verlaufsbeobachtung beim jeweiligen Patienten wurde der Dokumentationsbogen dem Leiter der Prüfung zugestellt.

Nach Überprüfung und Durchführung erforderlicher Korrekturen und Ergänzungen erfolgte die Datenverarbeitung.

2.13.1.1 Statistische Methoden und Fallzahlkalkulation

Es sollten 35 Patienten im Rahmen dieser Phase II Studien behandelt werden. Die Fallzahlkalkulation beruht auf folgenden Rahmenbedingungen:

- Das Risiko, bei fehlender Wirksamkeit der antiangiogenetischen/Zytostatischen Therapie, diese fälschlicherweise zu behaupten (α -Fehler) beträgt 5%.
- Die Erfolgsrate, eine tatsächlich vorliegende Wirksamkeit zu erkennen, beträgt 80% (Power, 1β -Fehler).
- Bei einer Annahme von 15% Ausfällen, worunter Patienten fallen, welche nachträglich die Ein-/Ausschlusskriterien nicht erfüllen, die Behandlung verweigern oder vor 3 Monaten abbrechen oder anderweitig nicht auswertbar sind, ergibt sich eine gesamte Fallzahl von 40 aufzunehmenden Patienten.
- Die angegebenen Patientenzahlen beziehen sich auf ein Design mit fixer Fallzahl.
- Die Fallzahlberechnung für die Phase II basiert auf einem bzgl. des primären Zielkriteriums einstufigen Design nach Fleming.

2.13.1.2 Auswertbarkeit und Auswertung

Patienten bei denen grobe Verstöße gegen die Ein-/Ausschlusskriterien (non-eligible) vorlagen, wurden von der statistischen Auswertung ausgeschlossen. Über diese Fälle wurde lediglich kasuistisch berichtet.

Alle anderen Patienten flossen in die Bewertung des primären Zielkriteriums ein.

Es wurden zwei Auswertungskollektive gebildet:

- **1. Intent-to-treat- Stichprobe (ITT)**

Umfasste alle Patienten die zumindest 6 Wochen Therapie erhalten haben.

Sollte diese Stichprobe Patienten beinhalten, bei denen die primären Zielkriterien nicht beurteilt werden konnten (Early death, lost to follow-up etc.) so wurden diese im Rahmen eines „worst-case“ Szenarios als „non-responder“ gewertet.

- **2. Per-Protocol Stichprobe**

Aus der ITT- Stichprobe wurde im Weiteren die Per-Protocol Stichprobe abgegrenzt.

Patienten, die einer nicht protokollgerechten Behandlung unterzogen wurden, wurden dabei aus der Betrachtung ausgeschlossen (Progressionsfrei und gesamt)

Über die Auswertbarkeit von einzelnen Patienten bezüglich des Ansprechens und der Toxizität wurde nach Vorlage aller Daten im Einvernehmen zwischen Prüfungsleiter und Prüfarzt entschieden.

Zur Auswertung der Toxizitäten wurden Toxizitätsraten aufgeschlüsselt nach Schweregrad ermittelt.

2.13.2 Monitoring und Qualitätskontrolle

Der protokollgemäße Ablauf der klinischen Prüfung sowie der Vollständigkeit, Korrektheit und Plausibilität der ausgefüllten Dokumentationsbögen (CRF) wurde durch ein von der Studienzentrale durchgeführtes Monitoring sichergestellt. In regelmäßigen Abständen wurde vor allem ein Quelldatenvergleich vom Monitor durchgeführt. Der Prüfarzt verpflichtete sich, den Monitor in seiner Tätigkeit zu unterstützen. Zudem konnten im Verlauf umfangreichere Qualitätskontrollmaßnahmen in Form von Audits durch die zuständigen Überwachungsbehörden initiiert werden.

3 Beschreibung des Studienkollektives, Nebenwirkungen und Kasuistiken

3.1 Allgemeine Patientencharakteristika

Die Rekrutierung der Patienten zum Studieneinschluss erfolgte zwischen Februar 2004 und November 2006. Es wurden 38 Patienten in die Studie eingeschlossen. Der Einschluss erfolgte an drei verschiedenen Zentren.

In fünf Fällen wurden die Patienten vom Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Regensburg, in einem Fall aus dem Krankenhaus Augsburg gemeldet. Alle anderen Patienten wurden aus der Universitätsklinik Regensburg rekrutiert.

Von April 2005 bis Oktober 2006 wurden weitere 24 Patienten studienanalog behandelt. Diese 24 Patienten erfüllten aus unterschiedlichen Gründen die Ein-/Ausschlusskriterien nicht. Da diese Patienten zu diesem Zeitpunkt keinerlei andere Therapieoption hatten, wurden sie analog dem Studienprotokoll gemeldet, dokumentiert und behandelt. Eine Beschreibung dieser Patientengruppe erfolgt unter Punkt 3.4.2 und Tabelle 23.

Das auswertbare Patientenkollektiv umfasst insgesamt 38 eingeschlossene Patienten (Stichprobe A: $n = 38$). Davon fließen 30 Patienten in die Gruppe B-genannte Stichprobe ein (B: $n = 30$). Diese Patienten haben die Studienmedikation länger als 6 Wochen erhalten.

In eine dritte Stichprobe gehen 21 Patienten ein (C: $n = 21$). Bei diesen Patienten musste die Studienmedikation in ihrer Dosis nie reduziert oder pausiert werden. Dies entspricht einer protokollgerechten Einnahme ohne Dosisreduktion der antiangiogenetischen Medikation.

Nicht berücksichtigt hierbei wurde eine Reduktion der Capecitabine Dosierung, da dies laut Protokoll nur die zusätzlich zur antiangiogenetischen Therapie gegebene Chemotherapie war. Einen Überblick über die Patientencharakteristika zeigt Tabelle 19.

Tabelle 19: Patientencharakteristika

Variable	Stichprobe A n =38		Stichprobe B n=30		Stichprobe C n=21	
Patientenalter bei Studienbeginn						
Mittelwert	60,9		60,8		59,8	
Spannweite	36-77		36-77		36-77	
Geschlecht		%		%		%
Männlich	29	76,3	25	83,4	18	85,7
Weiblich	9	23,7	5	16,6	3	14,3
ECOG bei Studienbeginn		%		%		%
0	29	76,3	25	83,3	17	80,9
1	8	21,1	5	16,7	4	19,1
Keine Angabe	1	2,6	0	0	0	0
Metastasen		%		%		%
-ja	25	65,8	17	56,7	11	52,4
-nein	13	34,2	13	43,3	10	47,6
Metastasierungen: Mehrfachnennungen möglich:						
-Leber	4	10,5	3	17,6	2	18,2
- Lymphknoten	12	31,6	8	47,1	5	45,5
-Peritonealcarcinose	5	13,2	2	11,8	2	18,2
-ossär	3	7,9	3	17,6	1	9,1
-Nebenniere	1	2,6	1	5,9	0	0
-Lunge	10	26,3	7	41,2	6	54,5

Leberzirrhose Child-Pugh Stadium A		%		%		%
-ja	25	65,8	21	70,0	14	66,7
-nein	13	34,2	9	30,0	7	33,3
Ursachen Leberzirrhose		%		%		%
-Hepatitis B	3	12,0	3	14,2	2	14,2
-Hepatitis C	3	12,0	2	9,5	1	7,1
-Alkohol	8	32,0	7	33,3	4	28,6
-Anderer	13	52,0	10	47,6	7	50,1
Scoresysteme		%		%		%
Clipscore						
-0	3	7,9	3	10,0	3	14,3
-1	20	52,6	17	56,7	11	52,4
-2	8	21,1	7	23,3	5	23,8
-3	3	7,9	1	3,3	1	4,8
-4	4	10,5	2	6,7	1	4,8
BCLC						
-A3	1	2,6	1	3,3	1	4,8
-A4	1	2,6	1	3,3	1	4,8
-B	17	44,7	15	50,0	9	42,9
-C	18	47,4	13	60,0	9	42,9
-D	1	2,6	1	3,3	1	4,8
Okuda						
-1	31	81,6	26	86,7	18	85,7
-2	7	18,4	4	13,3	3	14,3

UICC						
-II	1	2,6	1	3,3	1	4,8
-IIIA	6	15,8	6	20,0	5	23,8
-IIIC	2	5,3	2	6,7	1	4,8
-IVA	10	26,3	8	26,7	5	23,8
-IVB	19	50,0	13	43,3	9	42,9
Vorbehandlung		%		%		%
OP						
-ja	16	42,1	12	40,0	8	38,1
-nein	22	58,0	18	60,0	13	61,9
Lokal ablative Verfahren						
-ja	10	26,3	8	26,7	5	23,8
-nein	28	73,7	22	73,3	16	76,2
Lokal-ablativ welches Verfahren (Mehrfach- nennungen möglich)		%		%		%
-TACE	7	70,0	6	75,0	4	80,0
-RITA	2	20,0	1	12,5	0	0
-Ethanolinstillation	2	20,0	1	12,5	1	20,0
-Thermoablation	1	10,0	1	12,5	0	0
Systemische Therapie						
-ja	9	23,7	8	26,7	5	23,8
-nein	29	76,3	22	73,3	16	76,2

welche CTX (Mehrfachnennungen möglich)						
-Thymophysin	2	20,0	2	25,0	1	20,0
-Ganzheitlich antroposophische Therapie	1	10,0	0	0	0	0
-Tamoxifen	1	10,0	0	0	0	0
-Pravastatin	1	10,0	0	0	0	0
-Taxol / Carboplatin	1	10,0	0	0	0	0
-Ixoten	1	10,0	1	12,5	0	0
-AAX	1	10,0	1	12,5	0	0
-Simvastatin	1	10,0	1	12,5	0	0
-Rapamycin	2	20,0	2	25,0	2	40,0
-Sorafenib	1	10,0	0	0	0	0
-Doxorubicin	1	10,0	1	12,5	1	20,0

Folgende Anmerkungen sind zur Tabelle der Patientencharakteristika zu machen:

- Ein Patient (Nr.35) hatte eine chronische Hepatitis B aber keine Leberzirrhose.
- Eine Mehrfachnennung bei Zirrhosegrund war möglich (Nr.38. Alkohol und Hepatitis C).
- Bei Zirrhosegrund unklar wurde einmal eine Hämochromatose nachgewiesen (Nr.26).
- Bei der Auflistung der Metastasen waren Mehrfachnennungen möglich.
- Viele Patienten haben mehr als ein lokal-ablatives Verfahren bekommen, auch hier war eine Mehrfachnennung möglich.

3.2 Behandlung

3.2.1 Behandlung der Stichprobe A

In Stichprobe **A** betrug das Progressionsfreie-Überleben zwischen 2 und 80 Wochen, (0,5-18,6 Monate). Das mediane Progressionsfreie Überleben betrug 2,7 Monate (95%CI 1,603- 3,797). Das Gesamtüberleben betrug zwischen 1,2-63 Wochen (0,5-18,6 Monate). Das mediane Gesamtüberleben der Stichprobe A war 6,7 Monate (95%CI 4,084- 9,316).

3.2.2 Behandlung der Stichprobe B

Acht Patienten wurden aus der Stichprobe **A** entnommen, da ihre Behandlungsdauer unter 6 Wochen betrug. Die Ursachen hierfür sind der Tabelle 20 zu entnehmen

Tabelle 20: Ursachen einer Behandlungsdauer unter 6 Wochen:

Id Nr	Behandlungsdauer in Wochen	Abbruchgrund
5	4	Abbruch bei Progredienz
12	5	Abbruch bei Progredienz
14	2	Abbruch und Tod im SAE
15	4	Patientenwunsch
22	4	Abbruch und Tod im SAE
23	2	Abbruch wegen Nebenwirkungen
32	5	Progredienz und verstorben
34	5	Patientenwunsch

Das progressionsfreie Überleben betrug in dieser Gruppe bei $n=30$ Patienten dann zwischen 6 und 80 Wochen (1,2- 18,6 Monate). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 8,4 Monate (95%CI 0-18,313).

Das Gesamtüberleben lag zwischen 11-270 Wochen (2,6-63 Monate). Das mediane Gesamtüberleben lag bei 9,4 Monate (95%CI 4,829- 13,971).

3.2.3 Behandlung Stichprobe C

In der Stichprobe **C** flossen nur die Patienten ein, die eine Behandlungsdauer von mindestens 6 Wochen erhalten haben, sowie niemals eine Reduktion der Medikamentendosierung erfahren haben.

Hierdurch reduzierte sich die Anzahl der Patienten um weitere neun. Somit beinhaltet Stichprobe **C** 21 Patienten ($n=21$). Bei den neun Patienten, bei welchen wegen Nebenwirkungen die Dosis der antiangiogenetischen Therapie reduziert werden musste, war es immer Etoricoxib, welches reduziert wurde. Ein Patient hat Etoricoxib bei vorbestehender Niereninsuffizienz nie eingenommen. Eine Reexposition erfolgte in fünf Fällen. Bei drei Patienten wurde Etoricoxib nur jeden zweiten Tag gegeben, da von Beginn an eine Niereninsuffizienz vorbekannt war.

Ein Patient hat Etoricoxib nie eingenommen und ein Patient wegen Ödemen nur zwei Wochen.

Die Ursachen der Dosisreduktion sind in Tabelle 21 aufgelistet.

Das progressionsfreie Überleben betrug in dieser Gruppe bei $n=21$ Patienten zwischen 6 und 80 Wochen (1,2- 18,6 Monate). Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 3,4 Monaten (95%CI 2,458- 4,342).

Das Gesamtüberleben lag zwischen 11 und 270 Wochen (2,6-63 Monate). Somit ergab sich hier keine Änderung zur Stichprobe **B**. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 7,3 Monaten (95%CI 2,964- 11,636).

Tabelle 21: Ursachen der Dosisreduktion der aus Stichprobe C fallenden Patienten

Id Nr	Grund der Dosisreduktion	Medikament welches reduziert wurde
7	Hypernatriämie Grad 1	Arcoxia
20	Ödeme Grad 3, Niereninsuffizienz Grad 1	Arcoxia
21	Ödeme Grad 3, Niereninsuffizienz Grad 1	Arcoxia
25	Niereninsuffizienz vorbestehend von Beginn an reduzierte Dosis	Arcoxia
26	Ödeme Grad 3, Anurie, Niereninsuffizienz Grad 1	Arcoxia
27	Ödeme Grad 3, Niereninsuffizienz Grad 1	Arcoxia
35	Appetitlosigkeit Grad 3, Gewichtsverlust Grad 2, Fieber Grad 2, Arcoxia wohl nie eingenommen	Arcoxia
36	Ödeme Grad 1, Niereninsuffizienz Grad 1	Arcoxia
38	Niereninsuffizienz Grad 1	Arcoxia

3.3 Sicherheit und Verträglichkeit

3.3.1 Nebenwirkungen gesamte Studienpopulation, aufgeteilt in Stichprobe A-C

In der Studiengruppe A (n=38 Patienten) traten die unten beschriebenen Nebenwirkungen und therapieassoziierten Toxizitäten auf. Die Anzahl des Auftretens ist jeweils die Anzahl der Dokumentationen. Hatte ein Patient also mehrmals mit Unterbrechungen im „Restaging“ eine Leukopenie Grad 2, so wurde dies auch mehrmals gezählt.

Mehrfachnennungen waren so möglich.

Grad 3 Toxizitäten traten insgesamt wenige auf:

- Leukopenie 2x
- Anämie 1x
- Ödeme 13x
- Hand-Fuß-Syndrom 5x
- Aszites 1x
- Appetitlosigkeit 1x

Bezüglich der relativ häufig auftretenden Ödeme ist anzumerken, dass auf Grund der bei vielen Patienten vorbestehenden Leberzirrhose, Ödeme auch vor Einnahme der Studienmedikation bestanden.

Grad 4 Toxizitäten traten insgesamt selten auf:

- Diarrhoe 3x
- Hand-Fuß-Syndrom 1x

Tabelle 22: Nebenwirkungen der Stichproben A- C nach Anzahl des Vorkommens und in Prozent nach Anzahl der Patienten

	STICHPROBE A N=38								STICHPROBE B N=30								STICHPROBE C N=21							
	EREIGNISSE				PATIENTEN				EREIGNISSE				PATIENTEN				EREIGNISSE				PATIENTEN			
	I+II	%	III+IV	%	I+II	%	III	%	I+II	%	III	%	I+II	%	III	%	I+II	%	III	%	I+II	%	III	%
ÖDEME	15	12,7	13	50	10	14,5	13	52	12	10,5	11	50	8	10,5	11	52,4	11	13,4	6	60	7	15,2	6	66,7
COLITIS	1	0,8			1	1,4			1	0,9			1	1,3										
DIARRHOE	9	7,6	3	11,5	8	11,6	3	12	9	7,9	2	9,1	8	10,5	2	9,5	8	9,8			7	15,2		
ÜBELKEIT/ERBRECHEN	4	3,4			4	5,8			4	3,5			4	5,3			3	3,7			3	6,5		
DERMATITIS	1	0,8			1	1,4			1	0,9			1	1,3										
HFS	19	16,1	5	19,2	14	20,3	5	20	19	16,7	4	18,2	14	18,4	4	19,1	11	13,4	2	20	6	13	2	22,2
MUKOSITIS/STOMATITIS	3	2,5			3	4,3			3	2,6			3	3,9										
ASZITES	5	4,2	1	3,8	4	5,8	1	4	4	3,5	1	4,5	3	3,9	1	4,8	3	23,7			2	4,3		
LEUKOPENIE	13	11	2	7,7	4	5,8	1	4	13	11,4	2	9,1	4	5,3	1	4,8	13	15,9	2	20	4	8,7	1	11,1
THROMBOPENIE	11	9,3			2	2,9			11	9,6			2	2,6			11	13,4			2	4,3		
ANÄMIE	13	11	1	3,8	8	11,6	1	4	13	11,4	1	4,5	8	10,5	1	4,8	11	13,4			6	13		
HYPERNATRIÄMIE	2	1,7			2	2,9			2	1,8			2	2,6			1	1,2			1	2,2		
FIEBER	2	1,7			2	2,9			2	1,8			2	2,6			1	1,2			1	2,2		
KÖRPERGEWICHTSVERLUST	1	0,8			1	1,4			1	0,9			1	1,3										
APPETITVERLUST			1	3,8			1	4			1	4,5			1	4,8								
TRANSAMINASENERHÖHUNG	3	2,5			3	4,3			3	2,6			3	3,9			3	3,7			3	6,5		
NIERENINSUFFIZIENZ	14	11,9			10	14,5			14	12,3			10	10,5			5	6,1			3	6,5		
JUCKREIZ	1	0,8			1	1,4			1	0,9			1	1,3			1	1,2			1	2,2		
EPISTAXIS	1	0,8			1	1,4			1	0,9			1	1,3										
AE	118		26		69		25		114		22		76		21		82		10		46		9	
DOSISREDUKTION XELODA	6				5				6				5				4				3			
DOSISREDUKTION ANDERE	6				6				5				5											
ABBRUCH STUDIEN WG NW	1				1																			
SAE	30				22				21				16				12				7			
OHNE MED ZUSAMMENHANG	26				18				19				14				11				6			
MIT ZUSAMMENHANG	4				4				2				2				1				1			
DOSISREDUKTION	4				4																			
ABBRUCH STUDIE	2				2				2				2											

In Tabelle 22 wurden alle Nebenwirkungen anhand der Anzahl ihres Auftretens aufgelistet. Wenn bei einem Patienten eine Nebenwirkung mit Unterbrechung auftrat oder in einem höheren oder niedrigen Grad nochmals auftrat, wurde diese Nebenwirkung mehrmals gewertet. Dies ist die Tabellenspalte "Ereignisse". Zudem wurde pro Nebenwirkung das stärkste Auftreten pro Patient gewertet, dies in der Tabellenspalte "Patienten". Die Nebenwirkungen wurden zusammengefasst in I und II gradig sowie III und IV gradig. Aus Platzgründen wurde hier die Tabellenspalte nur mit III bezeichnet.

3.3.2 Schwere unerwünschte Ereignisse der gesamten Studienpopulation

Tabelle 23 gibt einen Überblick über eingetretene schwere unerwünschte Ereignisse. Bei 23 Patienten traten insgesamt 30 schwere unerwünschte Ereignisse auf. Viermal wurde die Studie aufgrund Nebenwirkungen im SAE abgebrochen, einmal auf Patientenwunsch hin. Es verstarben sieben Patienten im SAE, alle bei Progredienz der Tumorerkrankung.

Hier konnte bei keinem Patienten ein direkter Zusammenhang mit der Studienmedikation hergestellt werden.

Einige SAE fanden zur Diagnostik statt da die Patienten eine weite Anfahrt hatte. Pink markiert wurden die SAE die eventuell mit der Studienmedikation in Verbindung standen und einen Abbruch der Studie oder eine Dosisreduktion nach sich zog.

Tabelle 23: Überblick über schwere unerwünschte Ereignisse (SAE)

Pat ID	Anzahl SAE	SAE Grund	Zusammenhang mit Studienmedikation	Verlauf
3	1	Leistenhernien- OP	4	
	1	pAVK Infusionstherapie	4	
4	1	10xtgl wässrige Diarrhoe Grad 4,	2	Abbruch wegen NW

Pat ID	Anzahl SAE	SAE Grund	Zusammenhang	Verlauf
	1	Aszites, Ödeme, Dyspnoe	3	Abbruch PD
7	1	Ileus OP	4	Abbruch und verstorben im SAE
8	1	US Ödeme, Aszites,	3	Zusammenhang mit Medikation
	1	Dyspnoe AZ schlechter	4	PD Abbruch, verstorben im SAE
11	1	Forrest 1A Blutung	4	Abbruch im SAE wegen Progredienz und verstorben im SAE
13	1	Gabe 2 EK bei Anämie	4	
	1	Tumor bricht nach außen durch	4	Abbruch wegen Progredienz
14	1	AZ schlechter, Dysphagie	4	Abbruch wegen Progredienz im SAE und verstorben im SAE
17	1	HCC Ruptur	4	Abbruch und verstorben im SAE
20	1	Aszites, AZ schlechter, Ulcus duodeni Blutung	4	Abbruch und verstorben im SAE
21	1	Pleurapunktion	4	Diagnostik
	1	SAE zum Restaging wegen weiter Anfahrt	4	
22	1	Cholangiosepsis mit Durchbruch HCC in Bulbus duodeni	4	Abbruch und verstorben im SAE
23	1	Anasarka	2	Abbruch wegen NW
26	1	Vorwässerung zum CT	4	Nur zum Restaging
31	1	Krampfanfall bei vorbekannter Epilepsie	4	
32	1	Ödeme, Aszites	3	Medikamentenpause
33	1	Aszites, AZ schlechter	4	Abbruch Studie wegen Progredienz

Pat ID	Anzahl SAE	SAE Grund	Zusammenhang	Verlauf
	1	Übelkeit, Erbrechen, Inappetenz, Cholestase	4	Abbruch Studie Patwunsch und Progredienz
35	1	Generalisiertes Arzneimittelexanthem	4	Ae auf Diclofenac
	1	Az schlechter, Fieber	4	
36	1	Toxische Colitis, Bluterbrechen, Teerstuhl	2	Abbruch wegen NW
37	1	Lungenembolie	4	
38	1	Ödeme, Az schlechter, Dyspnoe	4	Abbruch wegen Progredienz

Zusammenhang mit Studienmedikation: 1 sicher, 2 wahrscheinlich, 3 möglich, 4 unwahrscheinlich, 5 unklar, 6 kein Zusammenhang

3.4 Kasuistiken

3.4.1 Best Case

Insgesamt fielen während der Studie vier Patienten mit ausgesprochen langen Verläufen auf. Bei diesen Patienten liegen Verläufe zwischen 50 und 80 Wochen Dauer vor.

Die Eckdaten der vier Patienten sind in **Tabelle 24** dargestellt.

Tabelle 24: Best Case Patienten

Pat ID	Wieviele Wochen in Studie	Zirrhose/ Z.-grund	Vor Op	Dosis-reduktion	Neben-wirkungen	Abbruch wegen	NBEO
2	80	Autoimmun-hepatitis	Ja	Ja	Ja	PD	Nein
9	58	Keine Zirrhose !	Ja	Nein	Nein	PD	10
19	54	Alkoholabusus	Nein	Nein	Ja	PD	Nein
21	50	Alkoholabusus	Ja	Ja	Ja	PD	1

NBEO= **N**ach-**B**eobachtung

Nun erfolgt die genauere Beschreibung der Patienten.

Nr. 2: Männlicher Patient, bei Erstdiagnose 52 Jahre alt, bei dem eine Leberzirrhose autoimmuner Genese seit vielen Jahre bekannt war und auch entsprechend behandelt wurde. Unter immunsuppressiver Therapie zeigte sich einmalig eine Remission.

Bei Verdacht auf HCC wurde eine Laparaskopie durchgeführt. Im Teilexzidat des Leberrandes zeigte sich ein HCC, es erfolgte der Studieneinschluss. Die Einnahme der Medikamente erfolgte über 80 Wochen. Die Capecitabin-Dosis musste reduziert werden aufgrund einer Leukopenie Grad 2, einer Thrombopenie Grad 1 und eines Hand-Fuß-Syndroms Grad 2. Es kam zu keinen schweren unerwünschten Ereignissen. Der Abbruch der Studie erfolgte nach 80 Wochen bei Progredienz. Der Patient zeigte sich während des gesamten Verlaufes in hervorragendem Allgemeinzustand und ging stetig seiner Arbeit nach. Er verstarb kurz nach Abbruch der Therapie an der progredienten Tumorerkrankung.

Nr. 9: Männlicher Patient, bei Erstdiagnose 49 Jahre alt. Die Diagnose des HCC erfolgte bei einer Routinesonographie aufgrund unspezifischer abdomineller Beschwerden. Es lag keine Zirrhose vor. Es erfolgte die Resektion mittels

Hemihepatektomie. Nach 11 Monaten erfolgte eine erweiterte Segmentresektion bei Rezidiv des HCCs. Nur fünf Monate nach der zweiten Resektion wurde ein erneutes Rezidiv diagnostiziert. Hier erfolgte der Einschluss in die Studie. Der Patient nahm 58 Wochen die Studienmedikation ein. Er hatte keinerlei Nebenwirkungen oder schwere unerwünschte Ereignisse. Der Patient befand sich zu jeder Zeit in sehr gutem Allgemeinzustand und war voll berufstätig.

In Woche 58 erfolgte ein CT, welches eine Progredienz der Herde erbrachte. Ende der Studie. Allerdings nahm der Patient dann noch weitere 15 Monate die Studienmedikation protokollgerecht ein, dabei erfolgten 5x PEI und eine TACE. Dann in Monat 17 wurde bei Progredienz Sorafenib begonnen, welches wegen Nebenwirkungen (Hand-Fuß-Syndrom) in Monat 20 abgebrochen werden musste. In Monat 21 erfolgte eine RFTA. In Monat 25 und 33 nach AAX erfolgte jeweils eine TACE. In Monat 37 eine SIRT. Danach verstarb der Patient. Er nahm insgesamt 28 Monate die Studienmedikation ein. Es konnten 10 Nachbeobachtungen durchgeführt werden.

Nr. 19: Männlicher Patient, bei Erstdiagnose 63 Jahre alt. Eine Leberzirrhose bei Alkoholabusus war seit Jahren bekannt. In der sonographischen Routinekontrolle zeigte sich ein multifokales HCC. Es erfolgten keine Vortherapien. Unter der Studienmedikation zeigte sich nach 54 Wochen Einnahme eine Progredienz der Herde und es erfolgte der Studienabbruch. Der Patient hatte an Nebenwirkungen: Leukopenie Grad 1, Ödeme Grad 3, eine Thrombopenie Grad 1 und eine Anämie Grad 1.

Er berichtete stets von einer guten Lebensqualität. Er verstarb 4 Wochen nach Absetzen der Therapie.

Nr. 21: Männlicher Patient, bei Erstdiagnose 61 Jahre alt, Leberzirrhose bei Alkoholabusus. Bei Erstdiagnose erfolgte die Segmentresektion des fibrolamellären HCCs, keine medikamentöse Therapie. Knapp 3 Jahre später erfolgte bei Rezidiv des HCC die atypische Segmentresektion und bei R1-Situation der Beginn der Studienmedikation.

Der Patient befand sich 50 Wochen innerhalb der Studien bis zum Progress der Tumorerkrankung. An Nebenwirkungen waren ein Hand-Fuß-Syndrom Grad 3, Ödeme Grad 3, Niereninsuffizienz Grad 1 und eine Anämie Grad 3 aufgetreten. Dies führte einmalig zur kurzen Pausierung von Capecitabin und anschließender Dosisreduktion, sowie in den letzten Wochen aufgrund schlechter werdender Nierenfunktion zur Reduktion der Coxibdosis. Nach Beendigung der Studienmedikation erlitt der Patient eine obere gastrointestinale Blutung. In der ersten Nachbeobachtung 3 Monate nach Studienende zeigte sich der Patient in reduziertem Allgemeinzustand und verstarb knapp 2 Monate später.

3.4.2 Worst Case Szenarien

Unter „worst case“ Szenarien werden zwei verschiedene Patientengruppen beschrieben. Zum einen die Patienten, die alle regulären Einschlusskriterien erfüllt haben und aus unterschiedlichen Gründen frühzeitig aus der Studie genommen werden mussten. Diese Patienten sind in Tabelle 18 beschrieben.

Zum anderen eine Gruppe von Patienten, welche die Einschlusskriterien nicht erfüllten, aber auch keine anderen Therapieoption hatten.

Die letztgenannte Patientengruppe (n=24) wurde analog dem Studienprotokoll behandelt und dokumentiert.

In Tabelle 25 werden die Charakteristika dieser Gruppe dargestellt.

Tabelle 25: Merkmale der analog gemeldeten Patientengruppe

Variable	Analog gemeldete Patientengruppe n=24	
	Absolut	Relativ (%)
Patientenalter bei Studienbeginn		
Mittelwert	61,83	
Spannweite	44-73	
Geschlecht		
Männlich	23	95,8
Weiblich	1	4,2
ECOG bei Studienbeginn		
0	23	95,8
1	1	4,2
Metastasen		
-ja	12	50
-nein	12	50
Leberzirrhose		
-ja	21	87,5
-nein	3	12,5
Child-Pugh Stadium		
A	6	28,6
B	9	42,6
C	6	28,6
Ursachen der Leberzirrhose		
-Hepatitis B	2	9,5
-Hepatitis C	4	19,0
-Alkohol	8	38,1
-Anderer	7	33,3

Variable	Analog gemeldete Patientengruppe n=24	
	absolut	Relativ (%)
Vorbehandlung		
OP		
-ja	5	20,8
-nein	19	79,2
Lokal ablativ Verfahren		
-ja	11	45,8
-nein	13	54,2
Systemische Therapie		
-ja	1	4,2
-nein	23	95,8

Von den 24 analog gemeldeten Patienten haben neun Patienten niemals gesichert die Studienmedikation eingenommen. Zwei der Patienten verstarben während des stationären Aufenthaltes, bei dem sie in die Studie eingeschlossen wurden.

Ein Ansprechen konnte nur bei acht Patienten beurteilt werden. Bei allen anderen erfolgte keine zweite Sonographie, oder es wurde kein sonstiges bildgebendes Verfahren angeordnet. Bei einer Patientin zeigte sich in einer späteren Histologie ein Ovarialkarzinom. Bei vier Patienten erfolgte ein Studienabbruch aufgrund von Nebenwirkungen. Insgesamt wurden 12 schwere unerwünschte Ereignisse gemeldet bei neun verschiedenen Patienten (siehe Tabelle 26).

Tabelle 26: Schwere unerwünschte Ereignisse in der analog gemeldeten Patientengruppe

Idf.-nr	SAE Ursache und Anzahl
3a	Leberblutung
5a	2 SAE jeweils wegen hepatischer Enzephalopathie
6a	Aszites, spontane bakterielle Peritonitis
9a	Toxische Colitis und Nierenversagen
11a	1. SAE Aszites, 2. SAE Allgemeinzustandsverschlechterung
14a	1. SAE Pneumokokkensepsis, 2. SAE Aszites
16a	Diarrhoe und Erbrechen
21a	Gastrointestinale Blutung
23a	Ösophagusvarizenblutung

Das Progressionsfreie Überleben dieser Patientengruppe ergab eine Spannweite von 1 bis 24 Wochen. Das Gesamtüberleben hatte eine Spannweite von 1 bis 128 Wochen. Sieben Patienten tranken noch aktiv Alkohol.

Ein Patient (9a) wurde nach dreiwöchiger Einnahme der Studienmedikation mit Allgemeinzustandsverschlechterung, Dyspnoe, thorakalen Schmerzen, Anstieg der Nierenretentionsparameter und Blutung aus einem Ulcus duodeni stationär aufgenommen. Der Patient verstarb am akuten Leberversagen im SAE. Im Arztbrief wurde eine toxische Reaktion auf die Studienmedikation als Ursache nicht ausgeschlossen.

4 Statistik und Ergebnisse

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm SPSS Version 21 durchgeführt. Zur graphischen Darstellung wurden Kaplan-Meier-Plots herangezogen.

Im deskriptiven Anteil erfolgt die Beschreibung der Ergebnisse mittels p-Werten, Medianen und Mittelwerten.

In seltenen Fällen wurde univariat getestet (ANOVA). Um bivariate Korrelationen darzustellen wurde der Test nach Pearson gewählt.

Zu Beginn nun die Darstellung des Gesamtüberlebens der Stichproben.

4.1 Progressionsfreies Überleben

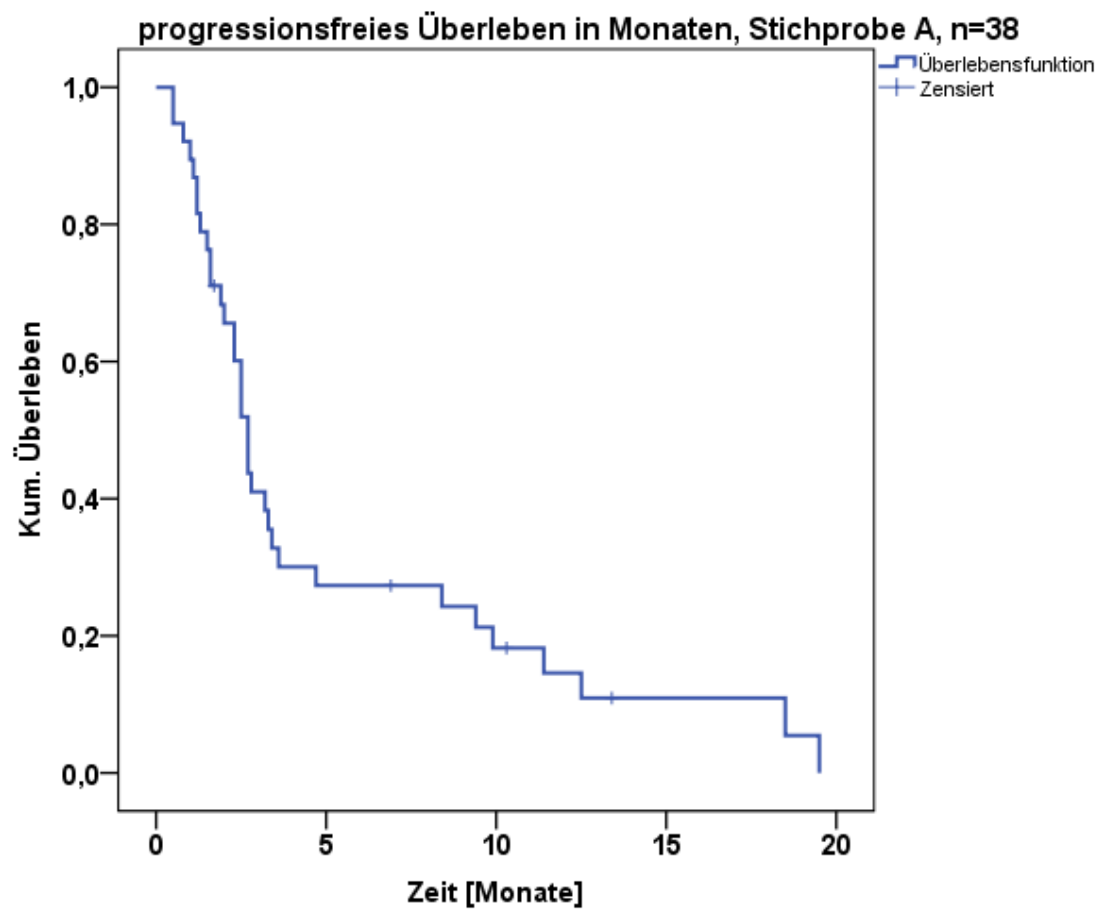
4.1.1 Progressionsfreies Überleben in Monaten Stichprobe A, B und C

Im folgenden Abschnitt werden das progressionfreie Überleben der Studienteilnehmer der Stichproben A-C in Monaten aufgezeigt.

Hierfür werden die oben genannten Stichproben bezogen auf das progressionfreie Gesamtüberleben als Kaplan- Meier Plot, als erklärender Text oder als Tabelle dargestellt.

Abbildung 7 zeigt das progressionsfreie Überleben der Stichprobe A (n=38).

Abb. 7: Kaplan-Meier-Plot zum progressionsfreien Überleben in Monaten der Stichprobe A (n=38)



Das Progressionsfreie Überleben betrug in Stichprobe A (n=38) zwischen 1,2 und 19,5 Monaten (6-80 Wochen).

In den folgenden Tabellen sind die Eckdaten der Stichproben A-C bezüglich des progressionsfreien Überlebens dargestellt.

Tab. 27: Stichprobe A-C: medianes Progressions-Freies Überleben (PFÜ) mit 95% Konfidenzintervall

	n	Medianes PFÜ (Monaten)	95% CI Untere Grenze	95% CI Obere Grenze	Spannweite PFÜ
Stichprobe A: PFÜ (alle Pat)	38	2,7	1,603	3,797	1,2-19,5 Monate, 6-80 Wochen
Stichprobe B: PFÜ (alle Pat mit min 6 Wochen AAX)	30	8,4	0	18,313	
Stichprobe C: PFÜ (alle Pat ohne Dosisreduktion)	21	3,4	2,458	4,342	

4.1.2 PFÜ in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer in 2 Gruppen; Stichprobe A

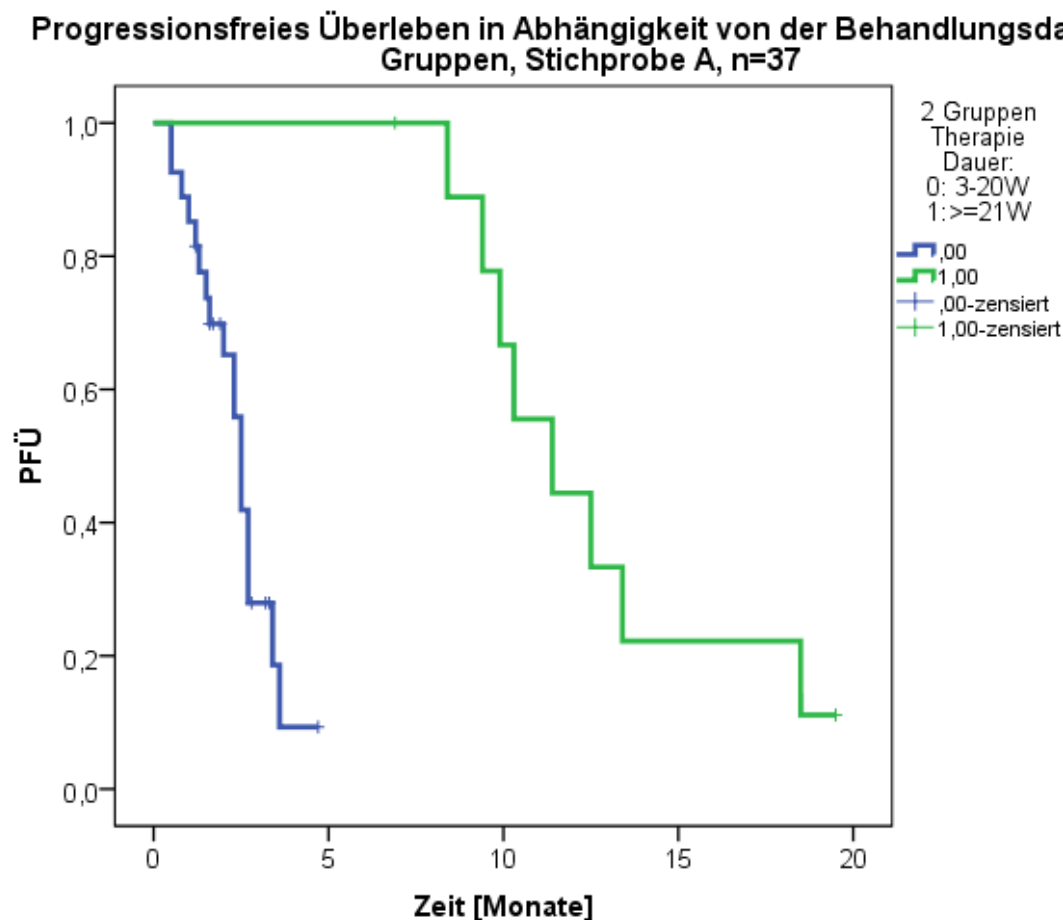
Abbildung 8 stellt das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer dar.

Die Stichprobe A wurde hierbei in zwei Gruppen aufgeteilt.

Die Aufteilung erfolgte anhand der Dauer der Behandlung. Gruppe 0 erhielt eine Behandlung bis 20 Wochen; in dieser Gruppe befanden sich 27 Patienten.

In Gruppe 1 mit einer Behandlungszeit von mindestens 21 Wochen befanden sich 10 Patienten.

Abb. 8: Kaplan-Meier-Plot zum progressionsfreien Überleben in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer



In Gruppe 0 war das mediane progressionsfreie Überleben mit 2,5 Monaten (95% KI 2,21 - 2,79) hochsignifikant ($p < 0.001$) schlechter als in Gruppe 1 (95%KI 8,186-14,614) mit einem medianen progressionsfreie Überleben von 11,4 Monaten.

Eine längere Behandlungsdauer wirkt sich somit positiv auf das progressionsfreie Überleben aus.

Des Weiteren zeigte sich mit einer Signifikanz von $p = 0,035$, dass die Gruppe der Patienten mit einer Behandlungsdauer von über 20 Wochen von einer vorausgehenden Operation hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens profitiert.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sich folgende Faktoren positiv auf das progressionsfreie Überleben auswirkten:

- **Länge der Behandlung**
- **Bei Patienten, die eine langfristige (≥ 20 Wochen) angiostatisch-metronome Therapie bekamen, war zusätzlich eine vorausgegangene OP begünstigend für das progressionsfreie Überleben**
- **Sonstige getestete Variablen wie z.B. vorherige ablative Verfahren, vorherige systemische Therapie haben sich alle als nicht signifikant erwiesen.**

4.2 Gesamtüberleben der Stichproben A, B und C

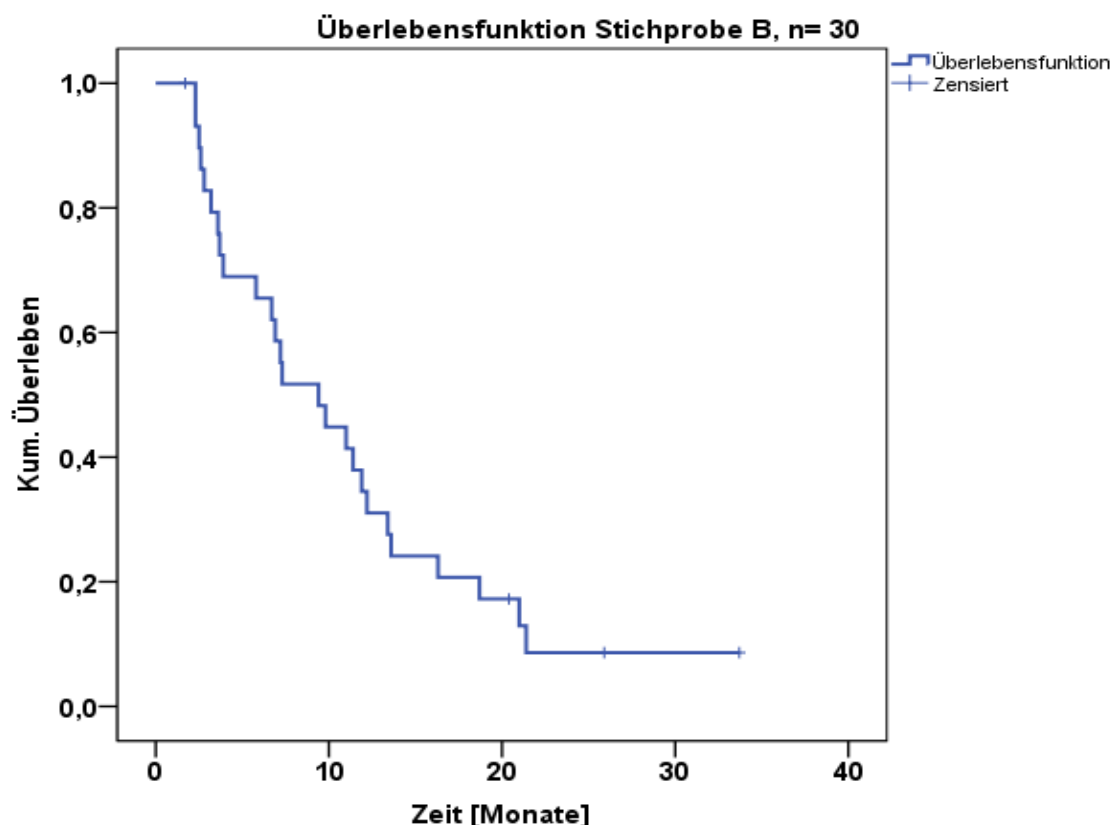
Im folgenden Abschnitt werden das Gesamtüberleben der Studienteilnehmer der Stichproben A- C in Monaten aufgezeigt.

Hierfür werden die oben genannten Stichproben bezogen auf das Gesamtüberleben als Kaplan- Meier Plot, als erklärender Text oder als Tabelle dargestellt.

Die Spannweiten für das Gesamtüberleben aller drei Stichproben A-C lag zwischen 1,2 und 33,7 Monaten. In Stichprobe B flossen 30 Patienten ein.

Abbildung 9 zeigt das Gesamtüberleben in Monaten der Stichprobe B (n=30).

Abb. 9: Kaplan- Meier- Plot zum Gesamtüberleben der Stichprobe B (n=30)



Das mediane Gesamtüberleben der Stichprobe B lag bei 9,4 Monaten. In Tabelle 28 können die dazugehörigen 95% Konfidenzintervalle eingesehen werden.

Das mediane Gesamtüberleben der Stichprobe C (n=21) lag bei 7,3 Monaten, in der Stichprobe A (n=38) bei 6,7 Monaten, in der Stichprobe B (n=30) bei 9,4 Monaten.

Aufgrund der geringen Fallzahlen in den Stichproben wird im Folgenden häufig die Stichprobe A zu den weiteren Berechnungen herangezogen.

Zur besseren Übersicht folgt Tabelle 28, die das Gesamtüberleben mit den 95% Konfidenzintervallen auflistet.

Tab. 28: Zusammenfassung Stichprobe A, B und C: Gesamtüberleben (Overall survival, OS) in Monaten

Stichprobe A: n= 38 alle Patienten unter angiostatisch, metronomer Therapie ab drei Wochen Behandlung, Stichprobe B: n= 30 alle Patienten mit mindestens 6 Wochen

Behandlung, Stichprobe C: n= 21 alle Patienten mit mindestens 6 Wochen Behandlung ohne Dosisreduktion (außer Capecitabine) = Per Protocol

	n	Medianes OS (Monaten)	95% CI Untere Grenze	95% CI Obere Grenze	Spannweite OS
Stichprobe A: OS	38	6,7	4,084	9,316	1,2-33,7 Monate, 6-135 Wochen
Stichprobe B: OS	30	9,4	4,829	13,971	
Stichprobe C: OS	21	7,3	2,964	11,636	

4.3 Variablen, welche einen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben

4.3.1 Einfluss einer vorhergehenden Operation, Stichprobe A, B und C

Den Einfluss einer vorhergehenden Resektion des HCC auf das Gesamtüberleben bei Stichproben A-C zeigen die folgenden Abschnitte.

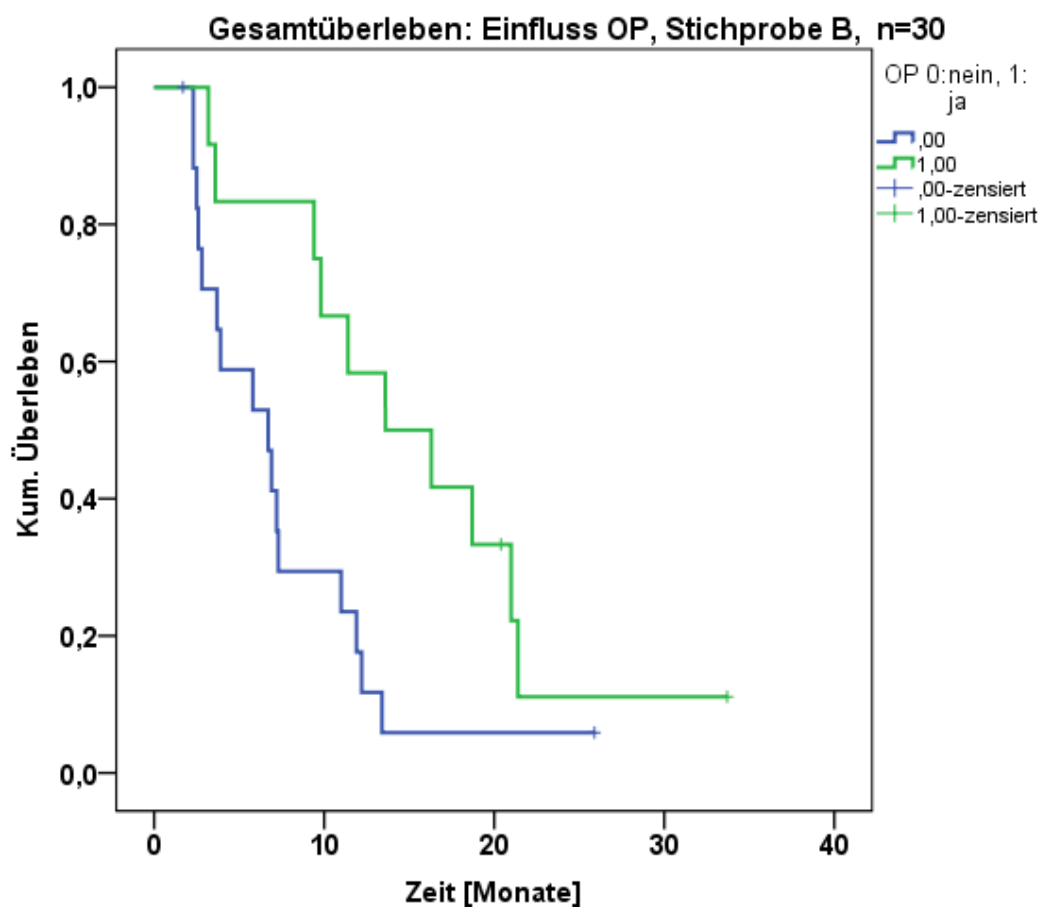
In der Stichprobe A (n=38) befanden sich 22 Patienten in der Gruppe 0 bei diesen Patienten fand keine vorhergehende Operation statt. In Gruppe 1 waren 16 Patienten, mit vorausgegangener Resektion des HCC.

Das mediane Gesamtüberleben der Patienten in Gruppe 0 (n=22) betrug 5,0 Monate. In Gruppe 1 der Stichprobe A (n=16) betrug das mediane Gesamtüberleben 9,8 Monate und damit signifikant besser (p: 0,044).

Den Einfluss ob eine vorhergehende Resektion in der Stichprobe B (n=30) Einfluss auf das Gesamtüberleben hat, zeigt das folgende Diagramm. Hier befanden sich in

der Gruppe 0 bei denen keine Operation stattgefunden hatte, 18 Patienten, in der Gruppe 1 mit vorhergehender Operation 12 Patienten.

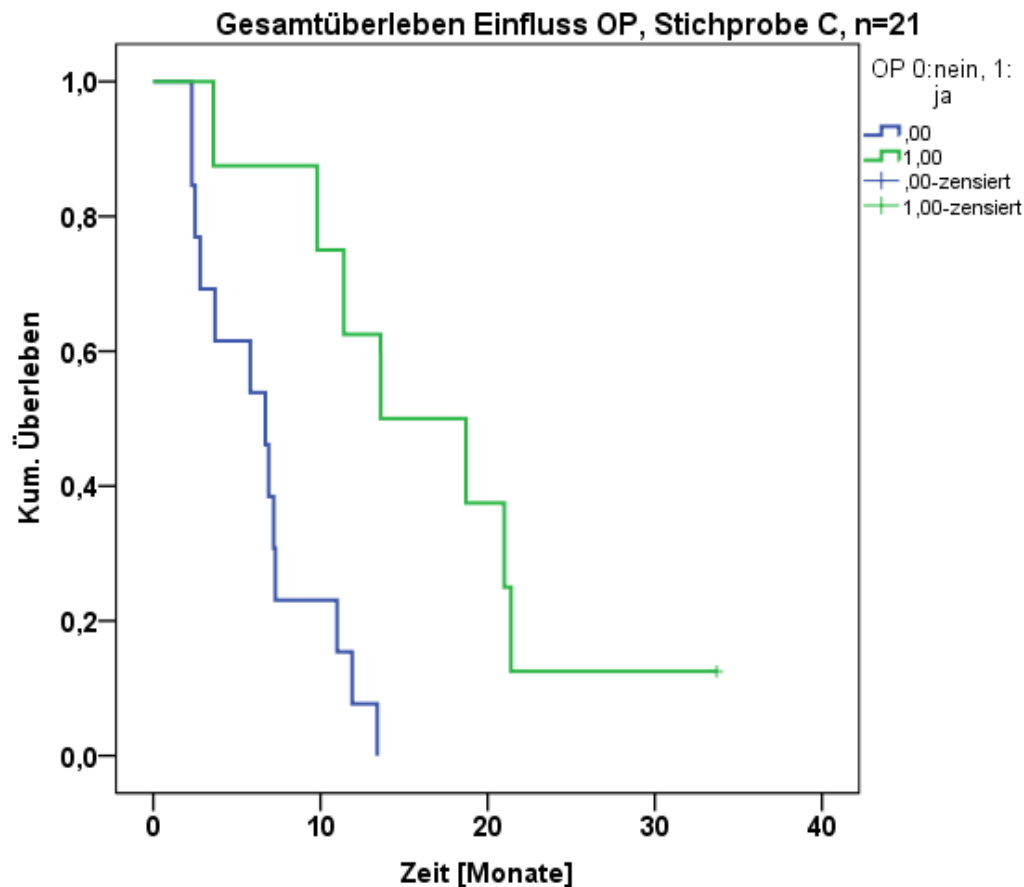
Abb. 10: Kaplan-Meier-Plot zum Einfluss einer vorhergehenden Operation auf das Gesamtüberleben der Stichprobe B (n=30)



In der Stichprobe B (n=30) ergab sich in der Gruppe 0 (n=18) ein medianes Gesamtüberleben von 6,7 Monaten, in Gruppe 1 (n=12) ein signifikant besseres medianes Gesamtüberleben mit 13,6 Monaten (p:0,019).

Im Abbildung 11 wird eine vorausgehende Operation auf das Gesamtüberleben in Stichprobe C (n=21) dargestellt. In der Gruppe 0 ohne vorhergehende Operation waren 13 Patienten, in der Gruppe 1 mit Operation befanden sich acht Patienten.

Abb.11: Kaplan-Meier-Plot zum Einfluss einer Vorhergehenden Operation auf das Gesamtüberleben der Stichprobe C (n=21)



Hier zeigt sich, dass sich eine Resektion des HCC signifikant begünstigend auf das Gesamtüberleben in Stichprobe C auswirkt ($p=0,002$). Gruppe 0 wies ein medianes Gesamtüberleben von 6,7 versus 13,6 Monate in Gruppe 1 auf.

Somit kann zusammenfassend gesagt werden, dass eine vorangegangene Resektion des HCC sich auf das Gesamtüberleben in allen Stichproben positiv auswirkt.

Das mediane Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer vorhergehenden Operation wird in der nachfolgenden Tabelle 29 dargestellt.

Tab. 29: Tabelle zum medianen Gesamtüberleben mit und ohne vorangegangener Operation der Stichproben A- C

Einfluß vorausgehender OP in den Stichproben A-C	n	medianes OS [Mon]	95% CI Untere Grenze	95%CI Obere Grenze	p (Log Rank)
Stichprobe A: keine OP	22	5,0	1,874	8,12	0,044
Stichprobe A: mit vorausgehender OP	16	9,8	5,88	13,72	
Stichprobe B: keine OP	18	6,7	2,666	10,734	0,019
Stichprobe B: mit vorausgehender OP	12	13,6	5,283	21,917	
Stichprobe C: keine OP	13	6,7	2,942	10,458	0,002
Stichprobe C: mit vorausgehender OP	8	13,6	3,483	23,717	

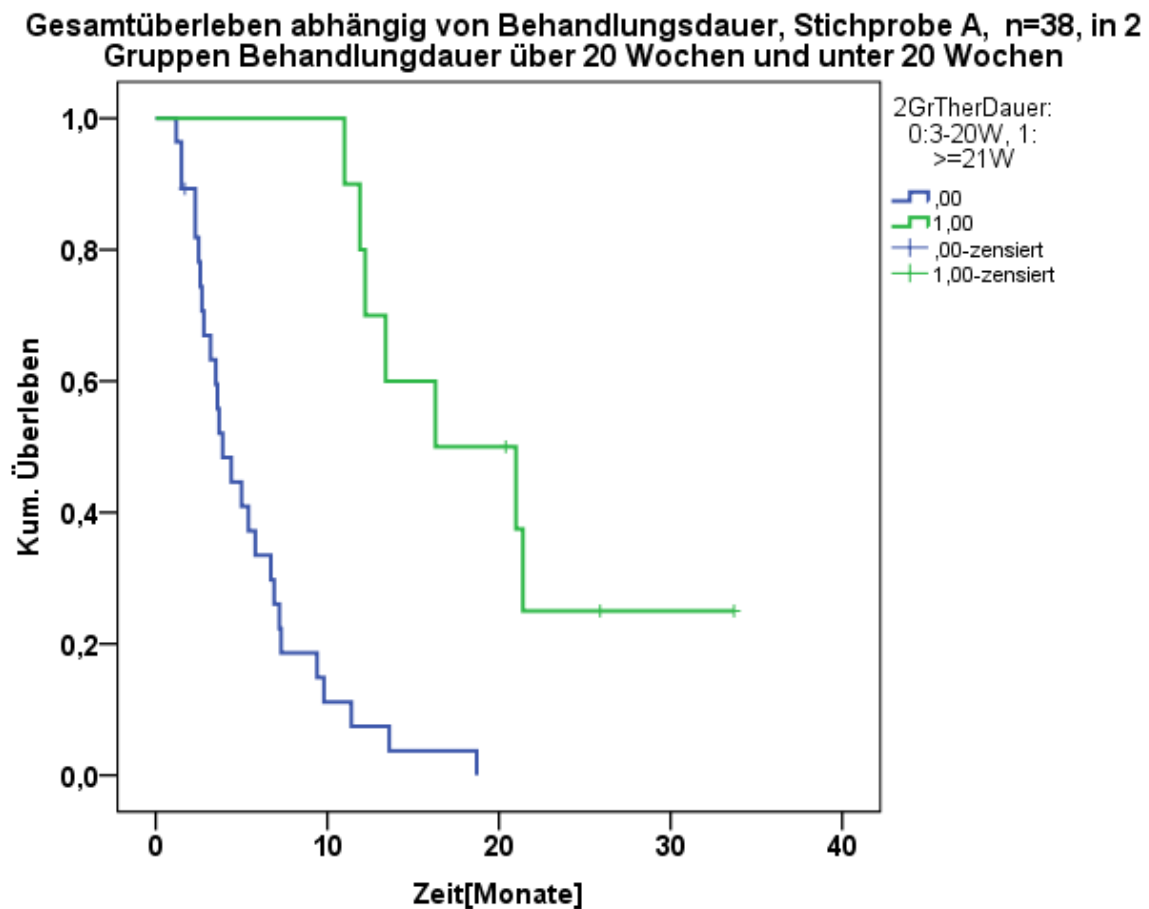
4.3.2 Gesamtüberleben in zwei Behandlungsgruppen der Stichprobe A: Einfluss der Behandlungsdauer

In Abbildung 12 wurden die Patienten der Stichprobe A (n=38) in zwei Gruppen geteilt. Die Unterteilung erfolgte anhand der Länge der Behandlung in Wochen.

In einer Gruppe erfolgte die Behandlung kürzer als 20 Wochen in der anderen Gruppe über 20 Wochen.

In Gruppe 0 mit einer Behandlungsdauer von 3-20 Wochen befanden sich 28 Patienten. In Gruppe 1 mit einer Behandlungsdauer größer oder gleich 21 Wochen waren 10 Patienten.

Abb. 12: Kaplan- Meier-Plot zum Gesamtüberleben abhängig von der Behandlungsdauer



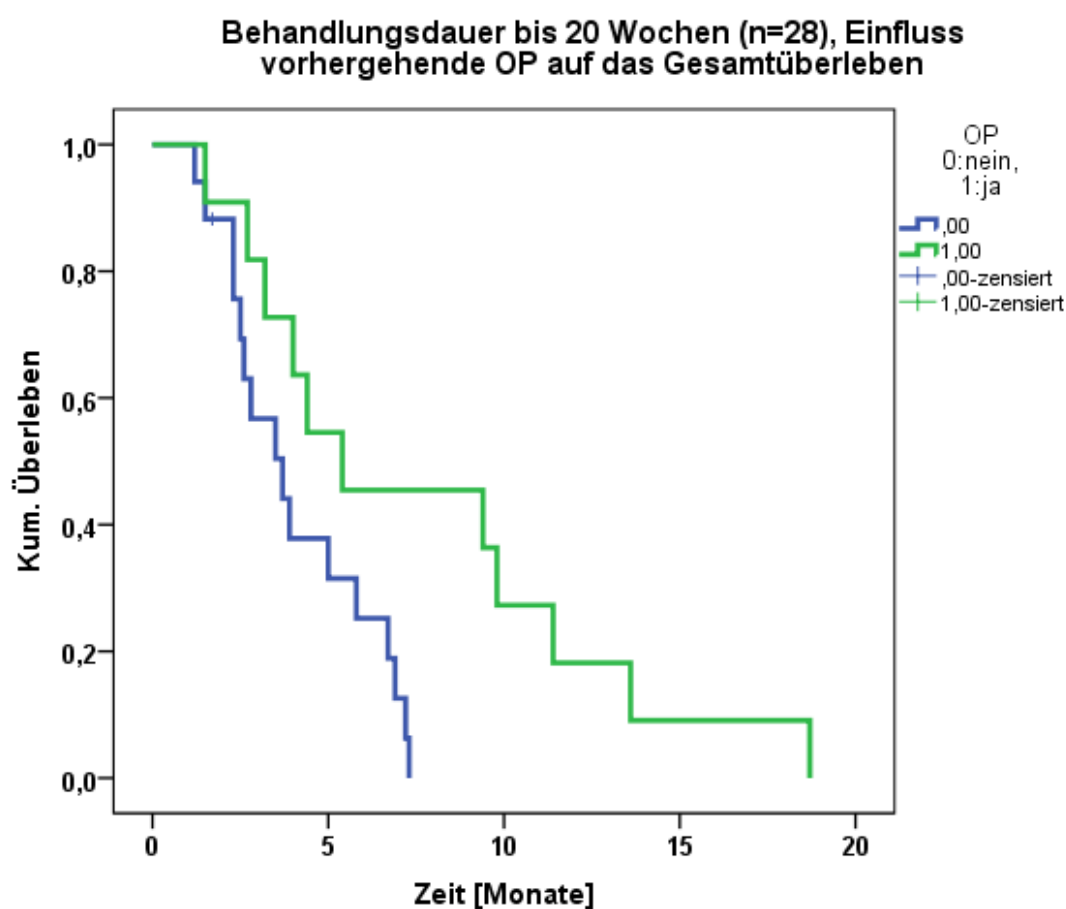
Das mediane Gesamtüberleben lag in Gruppe 0 (n=28) bei 3,9 Monaten versus 16,3 Monaten in der Gruppe 1 (n=10). Im Ergebnis zeigt sich, dass sich eine längere Behandlungsdauer signifikant begünstigend auf das Gesamtüberleben auswirkt ($p < 0,000$). Die 95% Konfidenzintervalle betrugen in Gruppe 0 2,549 - 5,251 versus 5,832-26,768 Monate in Gruppe 1.

4.3.3 Einfluss einer vorangegangenen Operation auf das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer

In Abbildung 13 wird die Gruppe (n=28) der Patienten mit einer Behandlungsdauer bis 20 Wochen einzeln betrachtet.

Es stellte sich die Frage ob diese Patienten davon profitierten wenn sie vor der metronomen antiangiogenetischen Therapie operiert wurden. In Gruppe 0 befanden sich 17 Patienten ohne Vor-OP, in Gruppe 1 befanden sich 11 Patienten mit vorausgegangener Operation.

Abb. 13: Kaplan-Meier-Plot zum Gesamtüberleben der Gruppe mit einer Behandlungsdauer bis 20 Wochen in Abhängigkeit einer vorausgehenden Operation



Hier zeigt sich in Gruppe 0 ein medianes Gesamtüberleben von 3,7 Monaten versus 5,4 Monaten in Gruppe 1 ($p=0,023$).

Somit zeigt sich, dass für Patienten mit einer kürzeren Behandlungsdauer, eine vorausgehende Resektion sich signifikant positiv auf das Gesamtüberleben auswirkt.

Tab. 30: Einfluss einer vorangegangenen Operation auf das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer

Gruppe	<i>n</i>	<i>95% Konfidenzintervalle in Monaten</i>	<i>p</i>
0	17	1,962 - 5,438	0,023
1	11	0,000 - 11,658	

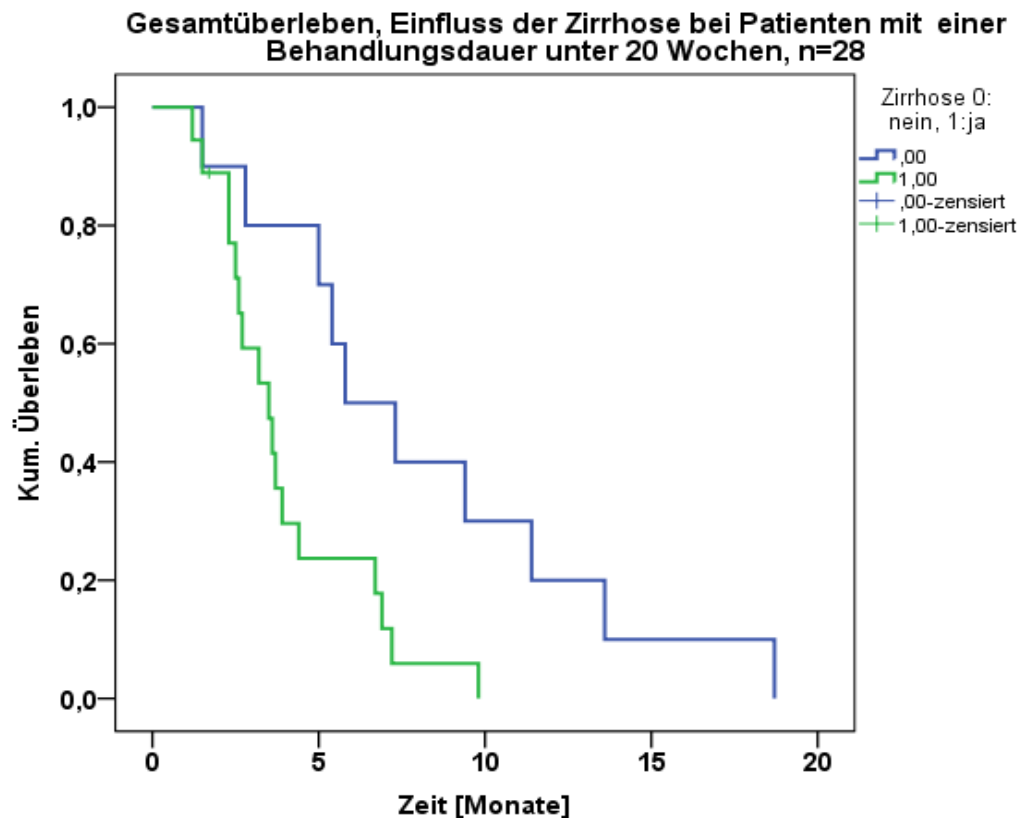
4.3.4 Einfluss der Leberzirrhose auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit einer Therapiedauer bis 20 Wochen.

Im Abbildung14 werden Patienten mit einer Therapiedauer von 3-20 Wochen separat betrachtet ($n=28$). Hier soll die Frage beantwortet werden, ob eine vorhandene Leberzirrhose Einfluss auf das Gesamtüberleben hat.

Wie schon in der Einleitung besprochen, haben Patienten mit Leberzirrhose auch ohne HCC schon eine deutlich eingeschränkte Lebenserwartung.

Innerhalb dieser Gruppe haben 18 Patienten eine Zirrhose (Gruppe 1: $n=18$). In Gruppe 0 befinden sich die zehn Patienten ohne Zirrhose.

Abb.14: Kaplan-Meier-Plot zum Einfluss der Leberzirrhose auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit einer Therapiedauer bis 20 Wochen



Im medianen Gesamtüberleben der Gruppe 0 (ohne Zirrhose) mit 5,8 Monaten versus 3,5 Monate der Gruppe 1 (mit Zirrhose) wird deutlich, dass Patienten mit maximal 20 Wochen Therapiedauer und Leberzirrhose ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben haben ($p=0,011$).

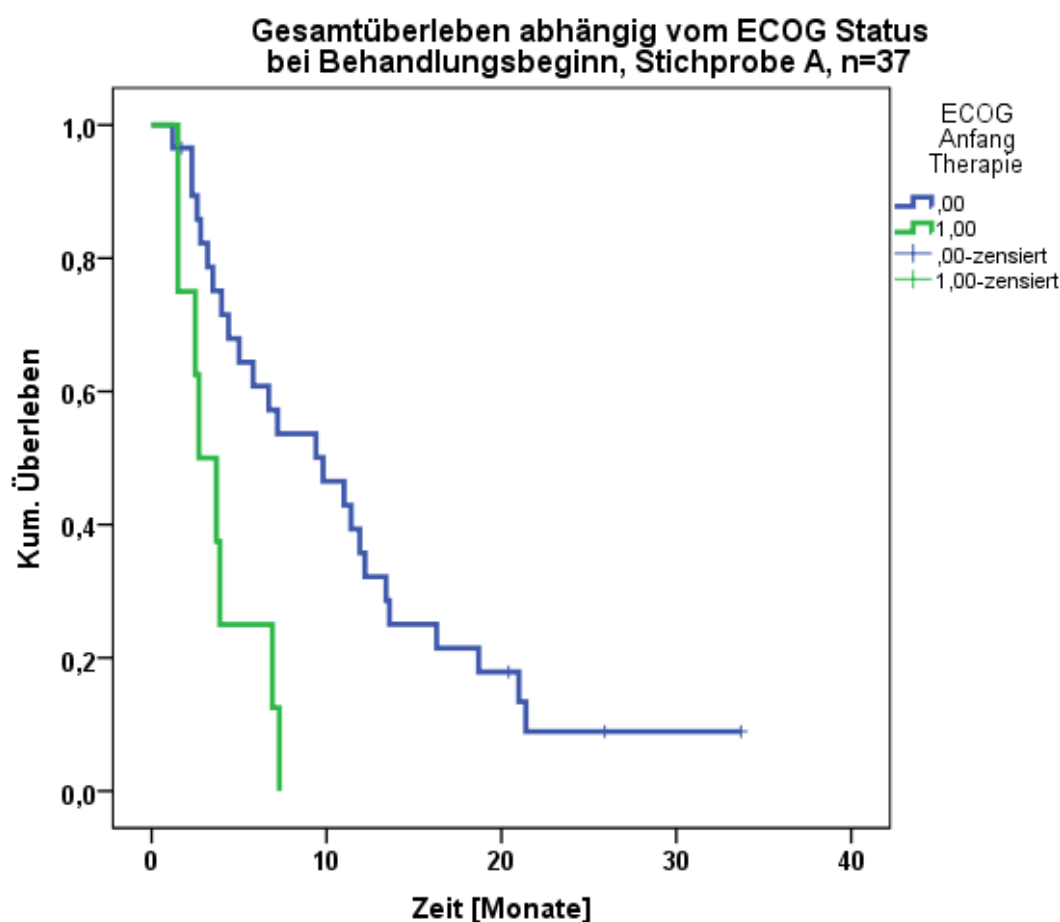
4.3.5 Einfluss des ECOG Status auf das Gesamtüberleben

In diesem Abschnitt wurden zuerst die ECOG Startwerte betrachtet. Hierbei flossen 37 Patienten in die Berechnung ein. Bei einem Patienten konnte der ECOG Status bei Einschluss nicht eruiert werden.

In Gruppe 0 flossen 29 Patienten ein, diese hatten alle einen ECOG Status von 0 bei Einschluss. In Gruppe 1, 8 Patienten mit einem ECOG von 1.

Das mediane Gesamtüberleben der Gruppe 0, mit einem ECOG von 0 bei Studieneinschluss, lag bei 9,8 Monaten (95% KI: 4,246 – 15,35). Patienten mit einem schlechteren ECOG Ausgangswert, der größer als Null bei Studieneinschluss war, zeigte sich ein hochsignifikant schlechteres medianes Gesamtüberleben von 2,7 Monaten (95% KI: 1,037 – 4,363), ($p=0,002$).

Abb. 15: Kaplan-Meier-Plot Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom ECOG- Status bei Beginn der Therapie



Desweiteren wurde untersucht, ob der ECOG eines Patienten bei Beginn und Ende der Therapie auf das mediane Gesamtüberleben Einfluss hat. In die Betrachtung waren 36 Patienten einbezogen. Davon befanden sich 14 in Gruppe 0 mit einem ECOG Status von 0 bei Beginn der Therapie und auch bei Ausscheiden aus der

Therapie. In Gruppe 1 befanden sich 22 Patienten. Diese hatten bei Beginn der Therapie einen ECOG von 1 und bei Ende schlechter als 0. Medianes OS 11,4 vs 5 Monate, $p=0,017$. Hier zeigt sich, dass sich ein niedriger ECOG-Status positiv auf das Gesamtüberleben auswirkt. Die 95%- Konfidenzintervalle lagen sich in Gruppe 0 zwischen 9,200 -13,600 versus Gruppe 1 mit 95% KI: 0,844-9,156 Monate.

4.3.6 Einfluss der Tumorgröße auf das Gesamtüberleben

In der Studie wurden die Tumorgrößen der Patienten ausgemessen vor Therapiebeginn und während der Therapie ausgemessen. Eine Unterteilung erfolgte nach Anzahl der Tumore und nach der Tumorgröße (unter 1cm, zwischen 1-3 cm, unter 5cm und über 5cm). Hierbei ergaben sich signifikante Zusammenhänge zwischen den Tumorgrößen bei Therapiestart und dem medianen Gesamtüberleben. Am deutlichsten war dies zu sehen, wenn die Patienten in den einzelnen Subgruppen nach Tumorgröße (über 5cm oder kleiner oder gleich 5cm) eingeteilt wurden.

In diesem Fall ergab sich in jeder Stichprobe ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Tumorgröße am Therapiebeginn und medianem Gesamtüberleben (siehe Tab.31).

Tab. 31: Tumorgrößen bei Therapiestart korrelieren mit dem medianen Gesamtüberleben in den einzelnen Subpopulationen

	Tumorgröße	Anzahl n	Medianes gesamtüberleben in Monaten	95% CI	P(log rank)
Stichprobe A	≤ 5cm	18	9,4	0,00-20,21	0,031
	> 5cm	19	5,0	2,92-7,079	
Stichprobe B	≤ 5cm	14	12,2	9,45-14,95	0,005
	> 5cm	15	5,8	0,00-11,66	
Stichprobe C	≤ 5cm	7	13,4	9,55-17,25	0,022
	> 5cm	13	6,9	2,79-11,01	

4.4 Variablen ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben

Es wurden die in Tabelle 32 gezeigten weitere Variablen im Log rank getestet. Hier zeigte sich durchgehend kein Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Tab. 32: getestete Variable ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben

Faktor / Variable	Log rank	P
Alter (<60Jahre/≥60 Jahre)	Kein Einfluss	0.964
Vorherige system. Therapie	Kein Einfluss	0.437
Lokal ablative Verfahren	Kein Einfluss	0.355
Dosisreduktion	Kein Einfluss	0.764
Zirrhose (ja/nein)	Kein Einfluss	0.164
Metastasen (ja/nein)	Kein Einfluss	0.794

4.5 Score Systeme

4.5.1 Korrelation der Score-Systeme

Wir stellten die Frage ob die verschiedenen Score Systeme miteinander korrelieren. Es wurden Okuda-Score, CLIP-Score, BCLC-Einteilung und UICC- Einteilung gegenübergestellt.

Tab. 33: Korrelationen der Score Systeme untereinander im zweiseitigen Test nach Pearson

Korrelationen		CLIP SCORE	Okuda score	BCLC 0:A1, 1:A2, 2:A3, 3:A4, 4:B, 5:C, 6:D	UICC 1:II, 2:III, 3:IVA, 4:IVB, 9:not done
CLIP SCORE	Korrelation nach Pearson	1	,484**	,261	,237
	Signifikanz (2-seitig)		,002	,114	,152
	N	38	38	38	38
Okuda score	Korrelation nach Pearson	,484**	1	,273	,182
	Signifikanz (2-seitig)	,002		,098	,273
	N	38	38	38	38
BCLC 0:A1, 1:A2, 2:A3, 3:A4, 4:B, 5:C, 6:D	Korrelation nach Pearson	,261	,273	1	,464**
	Signifikanz (2-seitig)	,114	,098		,003
	N	38	38	38	38
UICC 1:II, 2:III, 3:IVA, 4:IVB, 9:not done	Korrelation nach Pearson	,237	,182	,464**	1
	Signifikanz (2-seitig)	,152	,273	,003	
	N	38	38	38	38

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Hierbei ergaben sich zum einen zwischen dem CLIP-Score und dem Okuda-Score eine zweiseitige Signifikanz nach Pearson von 0,002, zwischen BLCL- Score und UICC Score eine zweiseitige Signifikanz nach Pearson von 0,003.

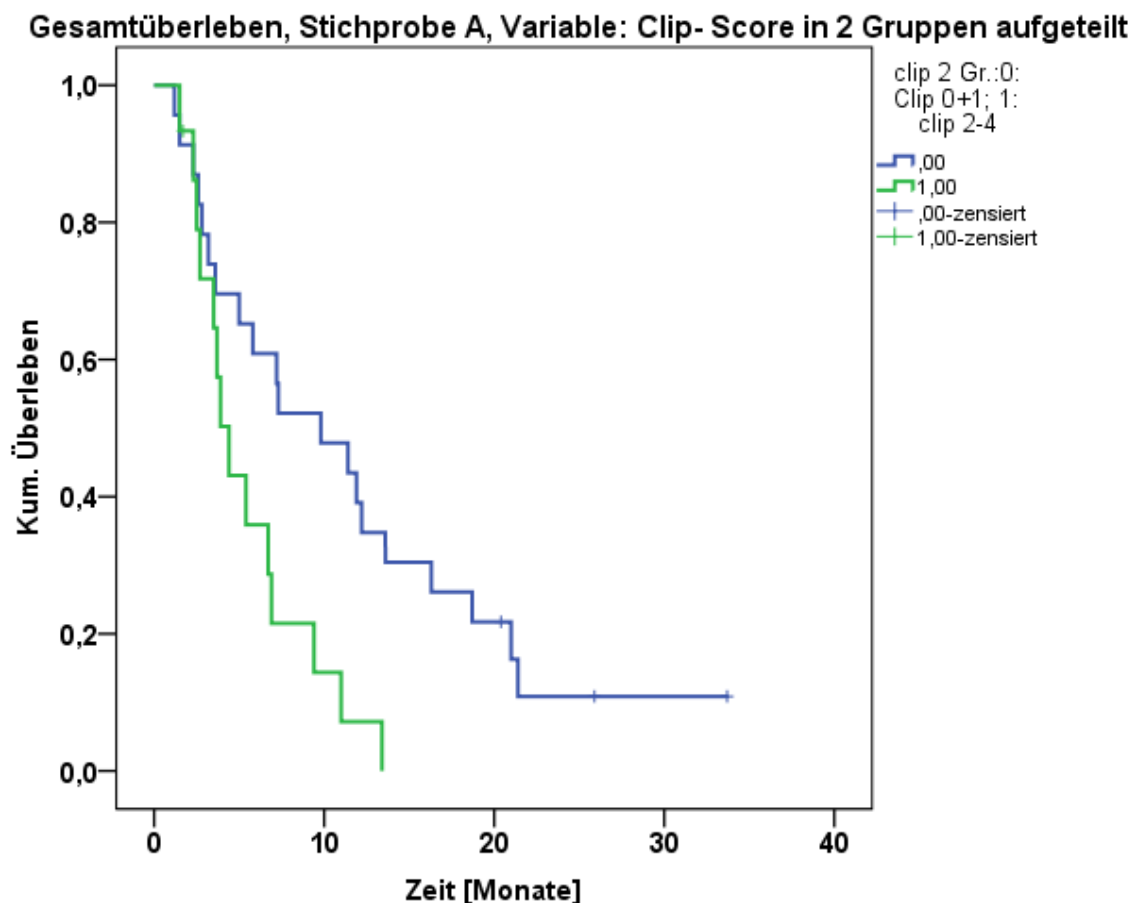
4.5.2 CLIP-Score Stichprobe A

Wir untersuchten, ob eine Einteilung des Schweregrades der Erkrankung des hepatozellulären Karzinoms nach dem CLIP-Score sinnvoll ist, um einen Zusammenhang zwischen Einteilung in ein Prognosesystem und dem Gesamtüberleben darzustellen.

Nachfolgende Graphik zeigt den Zusammenhang zwischen der Schwere der Erkrankung gemessen im Clip Score und dem daraus resultierenden Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Hierbei wurde die Stichprobe A in zwei Gruppen aufgeteilt. Einmal die Gruppe 0 mit Clip Score 0 oder 1 (n=23), sowie eine Gruppe 1 mit dem Clip-Score 2-4 (n=15).

Abb. 16: Kaplan-Meier-Plot zum Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Clip Score, Stichprobe A in zwei Gruppen geteilt



Zu erkennen ist, dass der CLIP-Score als Marker der Schwere des hepatozellulären Karzinoms mit dem Gesamtüberleben korreliert.

In Gruppe 0 mit einem Clip- Score von 0 oder 1 betrug das mediane Überleben 9,8 Monate versus 4,4 Monate in Gruppe 1 mit einem Clip- Score zwischen 2 und 4, ($p=0.009$).

4.5.3 Andere getestete Variablen im Log rank – ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben

Des Weiteren wurden die, in Tabelle 34 aufgelisteten Score- Systeme getestet.

Tab. 34: Getestete Score Systeme ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben

Faktor / Variable	Log rank	p
Okuda score	Kein Einfluss	0.831
BCLC (Barcelona score)	Kein Einfluss	0.098
UICC	Kein Einfluss	0.143

Zusammenfassend lässt sich über die getesteten Variablen in Bezug auf das Gesamtüberleben sagen, dass:

- sich eine vorangegangene Operation begünstigend auf das Gesamtüberleben auswirkt,
- sich bei Patienten die mehr als 20 Wochen ohne Progress die angiostatisch-metronome Therapie erhalten hatten, das Gesamtüberleben (OS) sich hochsignifikant verlängerte ($p < 0.000$ log rank),
- bei Patienten welche unter 20 Wochen Therapiedauer hatten, eine vorausgehende Operation entscheidend für ein verlängertes Gesamtüberleben (OS) war,
- sich eine Leberzirrhose bei Patienten mit kurzer Behandlungsdauer signifikant verschlechternd auf das Gesamtüberleben auswirkte,
- der CLIP-Score am besten für die Beurteilung der Schwere der Grunderkrankung eignet. Hier zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben.
- Patientin, die zu Beginn der Therapie weniger Tumormasse haben, signifikant länger überleben,
- Sich ein niedriger ECOG-Status positiv auf das Gesamtüberleben auswirkt.

4.6 Laborparameter

Bezüglich der Tumorregression bzw. Tumorprogression wurden das C-reaktive Protein (CRP), die Laktatdehydrogenase (LDH) sowie der Tumormarker Alpha-fetoprotein (AFP) gemessen. In die Statistik eingeflossen sind die bereinigte Stichprobe A in Zusammenhang mit dem progressionsfreiem Überleben und dem Gesamtüberleben.

4.6.1 C-reaktives Protein (CRP)

4.6.1.1 CRP Ausgangswerte

Zur Darstellung der CRP-Werte musste eine verkürzte Stichprobe A herangezogen werden, Da in der Stichprobe A (n= 38) bei neun Patienten keine Dokumentation der CRP- Werte aufwiesen. Somit ist n=29 in der verkürzten Stichprobe. Abbildung 17 zeigt das Gesamtüberleben der verkürzten Stichprobe A in Abhängigkeit vom CRP-Ausgangswert vor Therapiebeginn.

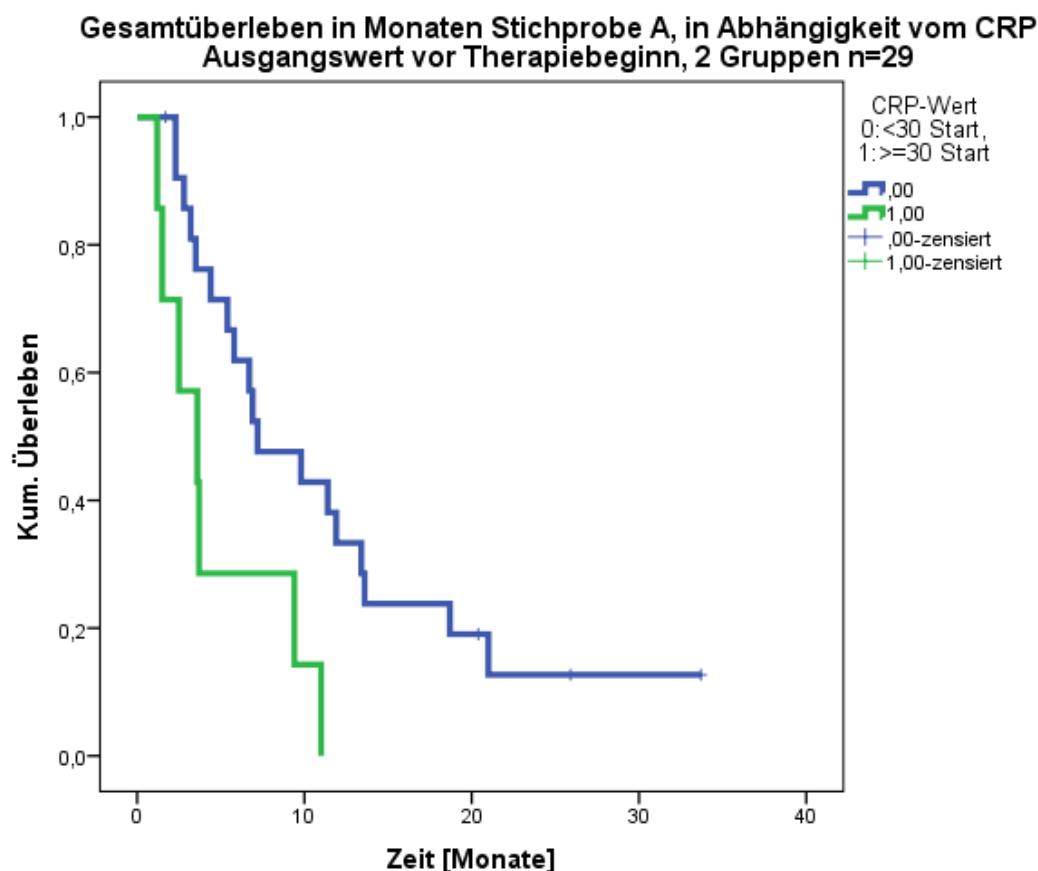
Hier wurden die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt.

Die Gruppe 0 (n=22) startete mit CRP- Werten unter 30 mg/l. Bei 29 Patienten lagen CRP- Startwerte vor. Darunter wurden bei vier Patienten zum Zeitpunkt der Rekrutierung CRP- Werte innerhalb des Normbereichs gefunden (Normbereich < 3mg/l).

In Gruppe 1 mit CRP- Startwerten über 30 mg/l befinden sich sieben Patienten.

Die Ergebnisse bezüglich der CRP-Startwerte ergaben, eine signifikante prädiktive Korrelation für das Gesamtüberleben. Hier war in der Gruppe mit niedrigeren CRP-Startwerten (cut-off 30mg/l) ein signifikant besseres Gesamtüberleben zu sehen. Das mediane Gesamtüberleben lag in dieser Gruppe mit CRP- Startwert unter 30 mg/l bei 7,2 versus 3,6 Monaten in der CRP- Startwertgruppe mit Werten über 30 mg/l, 95% CI Gruppe 0: 2,565-11,835, Gruppe 1: 0,777-6,423 (p=0,014).

Abb. 17: Kaplan- Meier Plot zur Stichprobe A - CRP /Gesamtüberleben



4.6.1.2 CRP-Verlaufsbeobachtung in zwei Gruppen

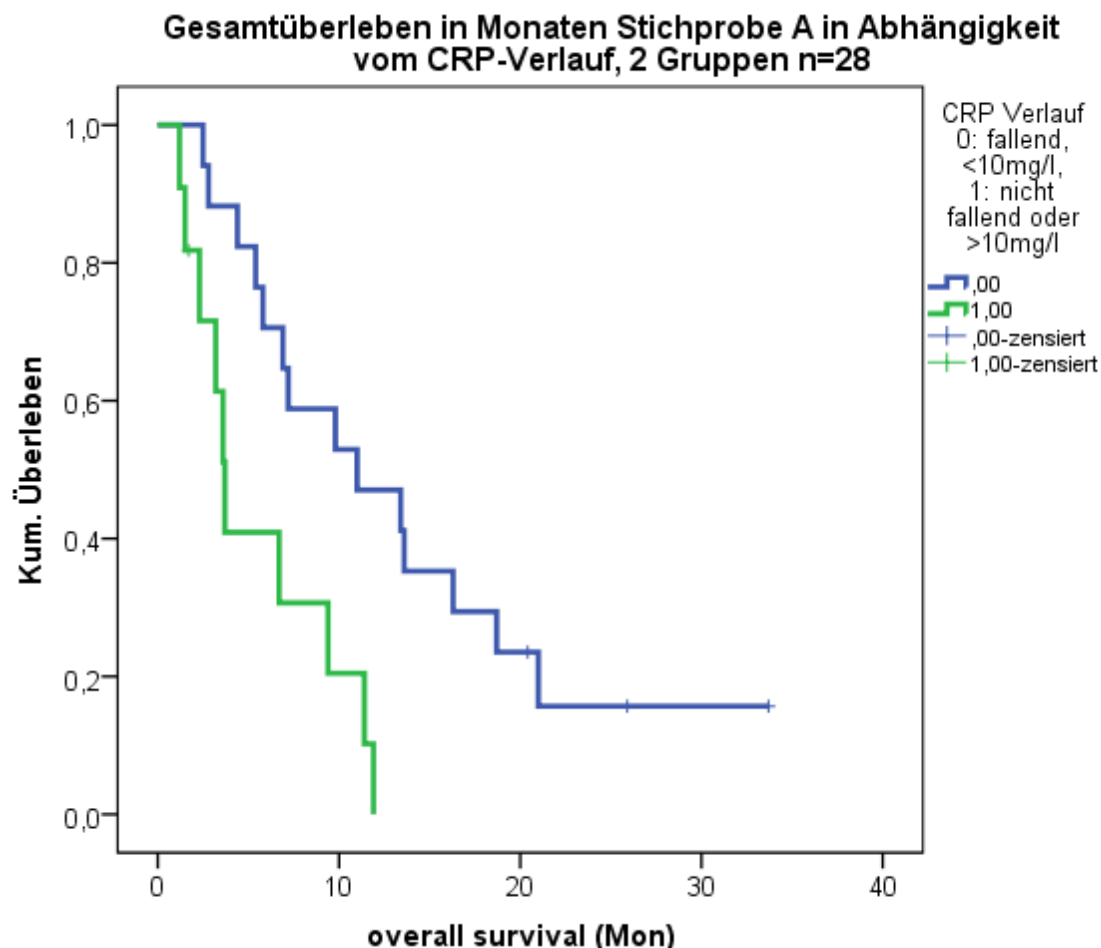
Aus der verkürzten Stichprobe A der CRP- Ausgangswerte mit $n=33$ wurde bei fünf weiteren Patienten kein zweiter CRP- Wert laborchemisch festgestellt, so dass diese Patienten nicht in eine Verlaufsbeobachtung eingehen konnten. Somit flossen nur 28 Patienten in die statistische Betrachtung ein.

Abbildung 18 zeigt eine Gesamtüberlebensfunktion in 2 Gruppen. Die Gruppeneinteilung erfolgte anhand der Höhe des CRP- Wertes. Gruppe 0 umfasst die Patienten, die fallende CRP- Werte aufwiesen oder Werte, die im Verlauf kleiner als 10 mg/l waren. In dieser Gruppe befanden sich 17 Patienten. Die zweite Gruppe (Gruppe1) enthält Patienten bei denen die CRP- Werte nicht fielen oder deren Werte im Verlauf immer größer, als 10 mg/l waren. In dieser Gruppe befanden sich 11 Patienten.

Eine Korrelation mit fallenden CRP- Werten und messbarem Tumoransprechen kann bei genauer Betrachtung jedes einzelnen Patienten folgendermaßen getroffen werden: Insgesamt wurden die 17 Patienten, welche einen CRP Abfall um 50% oder Werte stetig unter einem cut- off von 10mg/l hatten, beurteilt:

- Bei zwei Patienten fiel der CRP- Wert um 50% ab. Die Studie musste bei stabilem Krankheitsverlauf wegen anderer Gründe abgebrochen werden.
- Bei drei Patienten fiel der CRP- Wert um 50% ab; als er wieder anstieg, waren die Patienten im HCC Verlauf progredient und mussten die Studie beenden.
- Bei zwei Patienten fiel der CRP- Wert um 50% ab und blieb trotz progredientem Tumorleiden niedrig. Ein Patient nahm die Studienmedikation noch über viele Monate zusätzlich zu lokal- ablativen Verfahren ein.
- Ein Patient ist nicht zu beurteilen, da zwar der CRP- Wert um 50% abfiel, aber keine Nachuntersuchungen zur Statuserhebung (Restaging Untersuchungen) durchgeführt wurden. Dieser Patient wollte keine Therapie mehr erhalten.
- Bei sieben Patienten waren die CRP- Werte immer unter 10mg/dl. Bei zwei von ihnen fielen sie unter Therapie um 50% ab. Bei allen sieben Patienten stiegen sie unter Progredienz des Tumorleidens nicht weiter an.

Abb. 18: Kaplan- Meier- Plot zum Gesamtüberleben abhängig von CRP- Verlaufswerten unter Therapie



In Gruppe 0 (n=28) (CRP Abfall um 50% oder Werte stetig unter einem cut-off von 10 mg/l) ergab sich ein Gesamtüberleben von 11 Monaten versus 3,7 Monaten in Gruppe 1, bei der die CRP- Werte nicht fielen oder über einem cut-off ≥ 10 mg/l lagen ($p=0,005$). Die 95% Konfidenzintervalle lagen hierbei in Gruppe 0 bei 2,664-19,336 Monate versus 2,953-4,447 Monaten in Gruppe 1. Hiermit ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen fallenden CRP- Werten und dem Gesamtüberleben bei einem $p=0,005$.

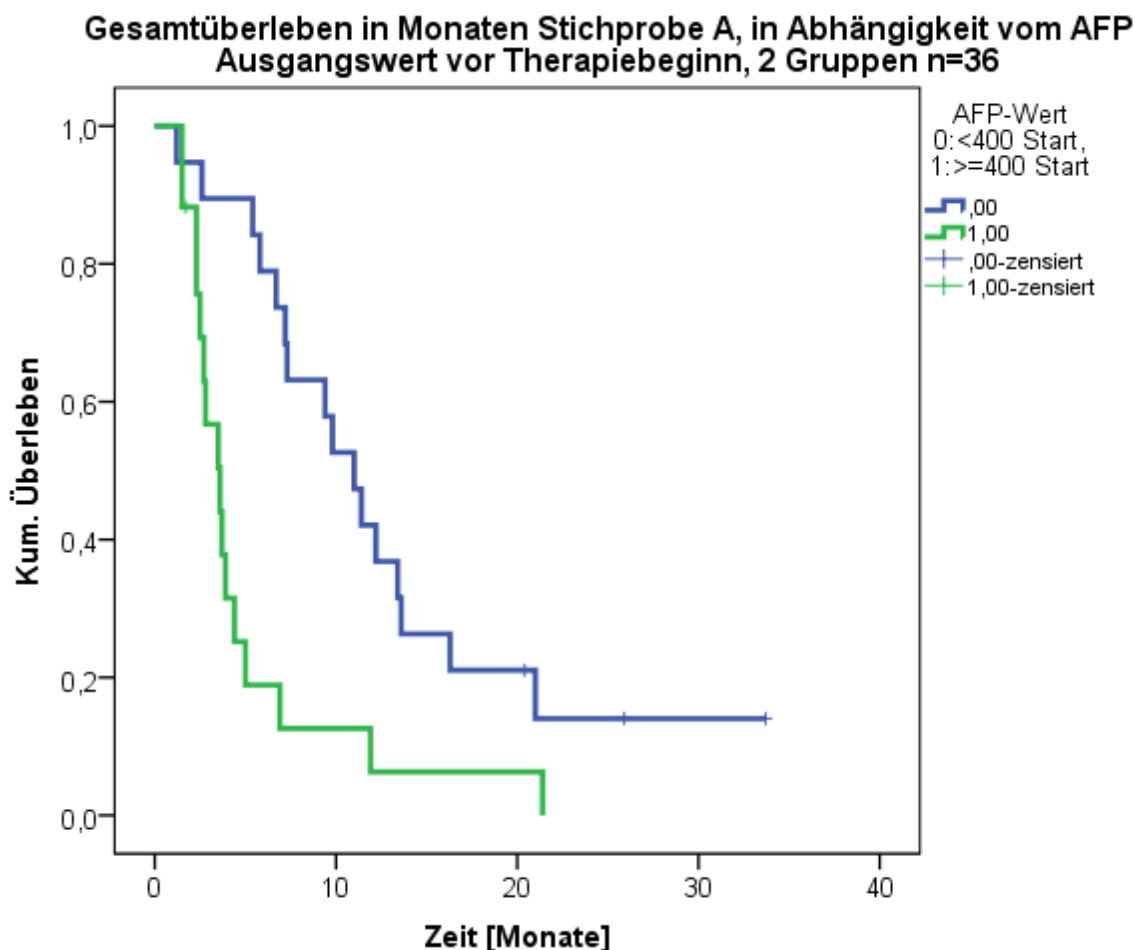
Betrachtet man die CRP Werte in Zusammenhang mit dem Progressionsfreien Überleben, ergeben sich p- Werte an der Grenze der Signifikanz.

4.6.2 AFP

4.6.2.1 AFP im Serum als prädiktiver Parameter für das Gesamtüberleben

Abbildung 19 zeigt die AFP-Startwerte auf. Die Stichprobe A (n=38) wurde in zwei Gruppen aufgeteilt. Zum einen die Gruppe der Patienten mit einem AFP-Startwert unter 400 ng/ml (n=19). Zum anderen die Gruppe der Patienten mit einem AFP-Startwert von oder über 400 ng/ml (n=17). Zwei Patienten mussten aufgrund fehlender Startwerte aus der Stichprobe entnommen werden.

Abb.19: Kaplan-Meier-Plot zum Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom AFP

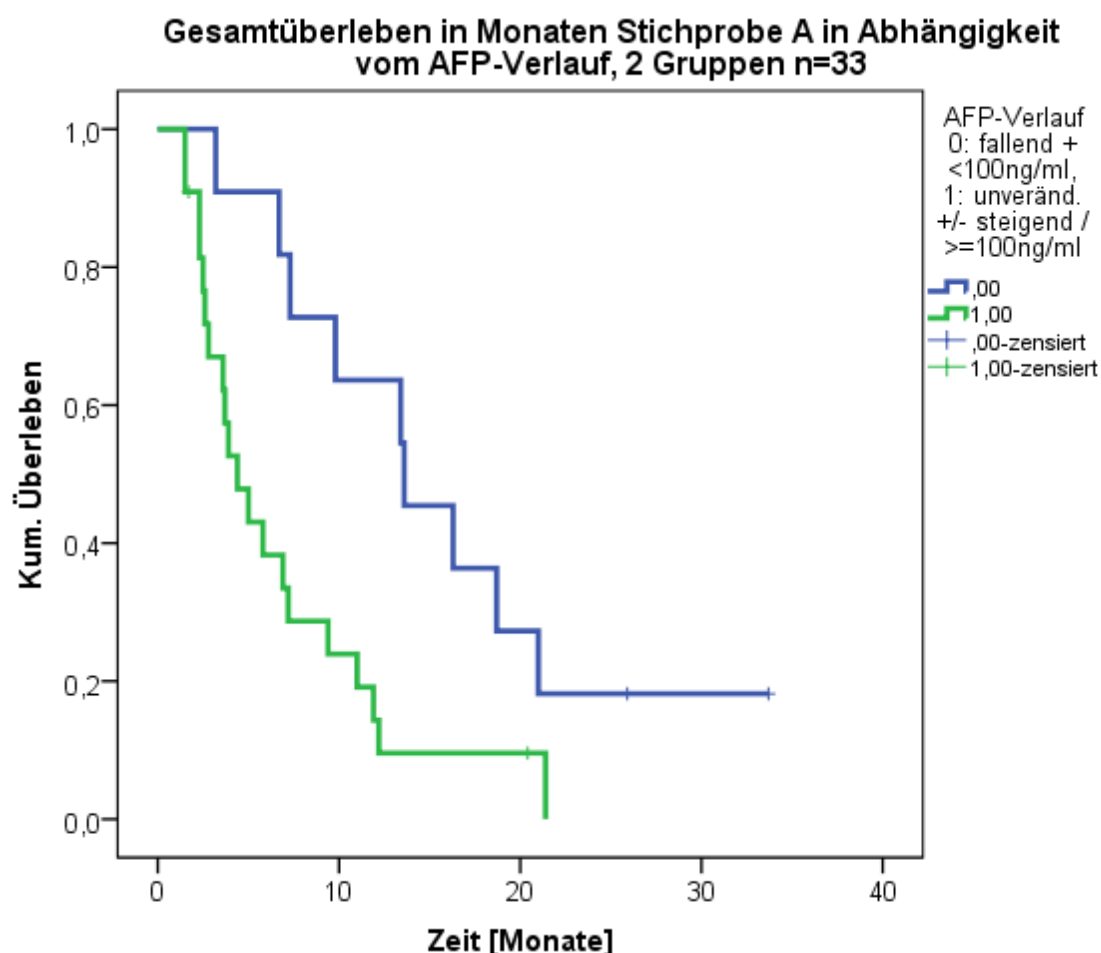


Gruppe 0 zeigte ein medianes Gesamtüberleben von 11 versus 3,6 Monaten in Gruppe 1 ($p=0,001$). Damit korrelierte der AFP-Startwert hochsignifikant mit dem Gesamtüberleben.

4.6.2.2 AFP- Verlaufswerte im Serum im Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben

In Abbildung 20 werden die AFP-Verlaufswerte betrachtet. Hierbei wurden innerhalb der Stichprobe A zwei Gruppen gebildet. In Gruppe 0 wurden 11 Patienten eingeschlossen, welche fallende AFP- Werte hatten bzw. AFP- Werte unter 100ng/ml. In Gruppe 1 waren es 22 Patienten mit AFP- Werten, die im Verlauf unverändert blieben, stiegen oder gleich/über 100 ng/ml lagen. Bei fünf Patienten lagen keine Verlaufswerte vor.

Abb. 20: Kaplan-Meier- Plot zu den AFP-Verlaufswerten in Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben.



Im Vergleich beider Gruppen kann gesehen werden, dass in Gruppe 0 ein medianes Gesamtüberleben mit 13,6 Monaten gegenüber einem medianen Gesamtüberleben von Gruppe 1 mit 4,4 Monaten gesehen wurde.

Somit besteht mit einem $p=0,011$ ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Verlauf der AFP- Werte und dem Gesamtüberleben.

4.6.2.3 AFP und progressionsfreies Überleben

Die AFP- Startwerte korrelieren signifikant mit dem progressionsfreien Überleben ($p=0,022$). Dabei lag das mediane progressionsfreie Überleben in Monaten bei 3,4 in der Gruppe mit AFP Startwerten unter 400 ng/ml versus 2,0 in der Gruppe mit AFP Startwerten größer oder gleich 400 ng/ml.

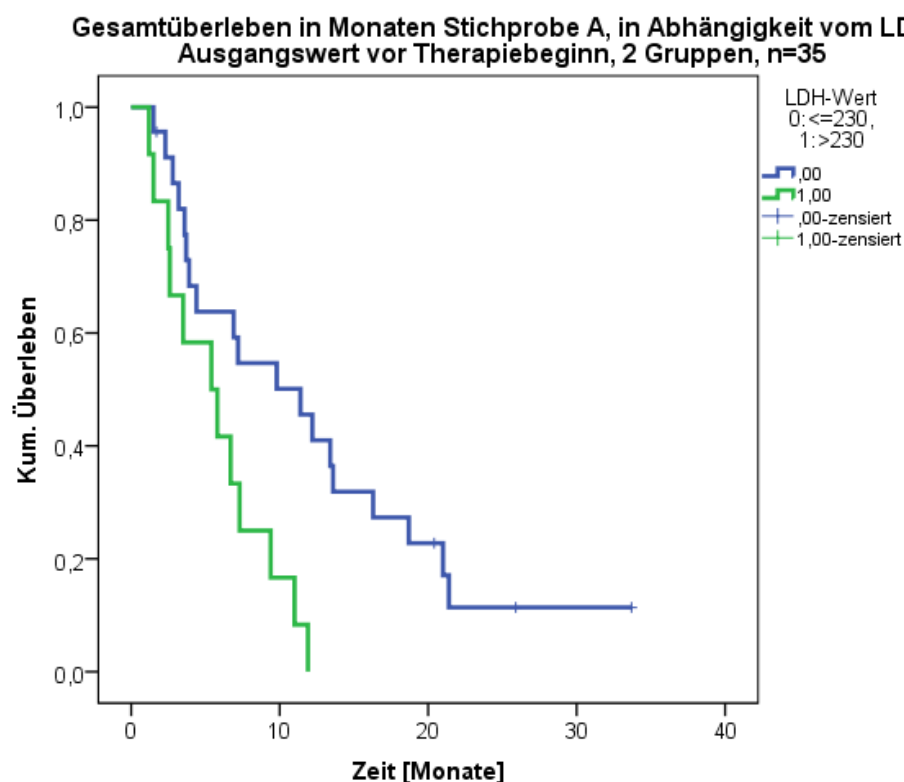
4.6.3 Laktatdehydrogenase (LDH)

4.6.3.1 LDH im Serum vor Therapiebeginn als prädiktiver Parameter für das Gesamtüberleben

Bezüglich der LDH wurden die Patienten mit LDH Startwerte über oder unter 230 U/l eingeteilt.

Bei drei Patienten lagen keine Startwerte vor, sie wurden aus der Stichprobe genommen. In Gruppe 0 mit einem Startwert der LDH von unter 230 U/l befanden sich 23 Patienten, in Gruppe 1 mit einem Startwert von oder über 230 U/l befanden sich 12 Patienten. Somit ist $n=35$.

Abb. 21: Kaplan- Meier- Plot zum Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom LDH



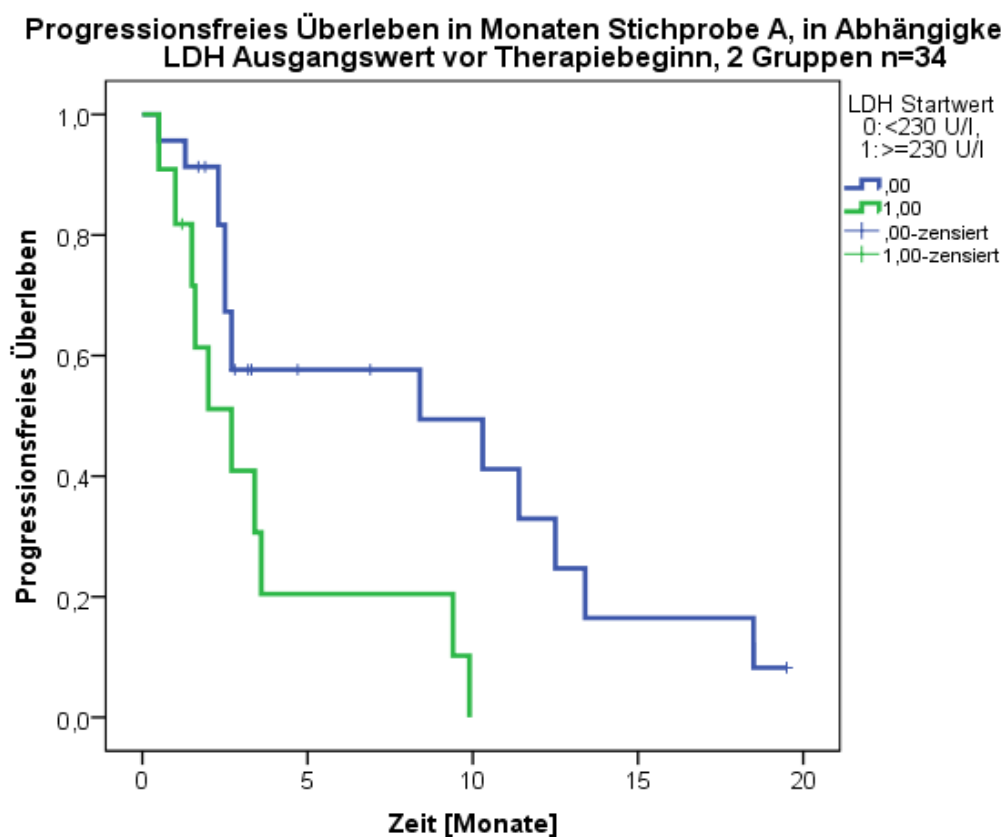
P: 0.007 (n=35) cut-off: 230 U/l

Mit einem $p = 0,007$ ergibt sich ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen der LDH im Serum vor Therapiebeginn und dem Gesamtüberleben. Das mediane Gesamtüberleben in Monaten ergab in Gruppe 0: 11,4 Monate versus 5,4 Monate in Gruppe 1.

4.6.3.2 Laktatdehydrogenase (LDH) im Serum vor Therapiebeginn als prädiktiver Parameter für progressionsfreies Überleben (PFÜ)

Des Weiteren wurde die LDH auch in Korrelation mit dem progressionsfreien Überleben gestellt. Auch hier wurden die Patienten anhand der Serum-LDH Startwerte in zwei Gruppen eingeteilt der cut-off betrug 230 U/l. In Gruppe 0 mit einem Startwert der LDH von unter 230 U/l befanden sich 23 Patienten, in Gruppe 1 mit einem Startwert von oder über 230 U/l befanden sich 11 Patienten. In Stichprobe A befanden sich 38 Patienten, vier Patienten konnten nicht in die Statistik einfließen, da keine Startwerte vorlagen. Somit ist $n = 34$.

Abb. 22: Kaplan- Meier- Plot zum progressionsfreien Überleben in Abhängigkeit von LDH-Ausgangswert



Auch hier zeigt sich, dass die LDH Startwerte mit dem progressionsfreien Überleben korrelieren ($p=0,009$). In der Gruppe 0 ist das mediane progressionsfreie Überleben 8,4 Monate (95% CI: 0 – 19,22) versus 2,7 Monate (95% CI: 1,057-4,343) in Gruppe 1.

Dies ist erklärbar durch, dass die LDH mit der Tumormasse korreliert und ein besseres Ansprechen also bei weniger Tumormasse zu erwarten ist.

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen Tumorgöße und Gesamtüberleben, wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Hier zeigte sich, dass die Unterteilung in Tumorgöße unter 5 cm Durchmesser versus Tumorgöße über 5cm bei Start der Therapie mit dem Gesamtüberleben korreliert.

In Stichprobe A zeigte sich ein signifikantes p von 0,045, in Stichprobe B ein p vom 0,10 und in Stichprobe C von 0,14. Patienten mit weniger Tumormasse zeigten also ein signifikant besseres Gesamtüberleben.

In Betrachtung der LDH Werte im Verlauf zeigten sich keine Signifikanzen.

Tabelle 35 umfasst die Startwerte der drei entscheidenden Laborparameter.

Tab. 35: Startwerte der Laborparameter CRP, LDH und AFP

gemessene Serumkonzentration vor Therapiebeginn	MW (STD-ABW)	n	medianes OS [Mon]	95%CI Untere Grenze	95%CI Obere Grenze	p (Log Rank)
CRP < 30 mg/dl	9,87 (8,03)	22	7,2	2,565	11,835	0,014
CRP ≥ 30 mg/dl	56,07 (29,7)	7	3,6	0,777	6,423	
AFP < 400 ng/ml	82,6 (114,7)	19	11	8,156	13,844	0,001
AFP ≥ 400 ng/ml	28417,1 (78978,6)	17	3,6	2,055	5,145	
LDH < 230 U/l	178,2 (43,5)	23	11,4	5,345	17,455	0,007
LDH ≥ 230 U/l	379,9 (333,6)	12	5,4	1,496	9,304	

Zudem wurden die Verlaufswerte der drei wichtigsten Laborparameter in Tabelle 36 zusammengefasst.

Tab. 36: Laborparameter unter laufender Therapie, CRP, LDH und AFP

gemessene Serumkonzentration im Therapie Verlauf	MW (STD- ABW)	n	medianes OS [Mon]	95% CI Untere Grenze	95% CI Obere Grenze	p (Log Rank)
CRP < 10 mg/l (oder fallend)	7,81 (14,72)	17	11,0	2,664	19,336	0,005
CRP ≥ 10 mg/l (oder steigend)	35,35 (45,82)	11	3,7	2,953	4,447	
AFP < 100 ng/ml	12,1 (12,86)	11	13,6	6,587	20,613	0,011
AFP ≥ 100 ng/ml	36529,6 (135869,1)	22	4,4	2,465	6,335	
LDH < 230 U/l	192,4 (39,93)	14	9,8	3,016	16,584	ns (0,180)
LDH ≥ 230 U/l	320,9 (105,99)	19	6,9	4,640	9,160	

Zusammenfassend lassen sich bezüglich der Laborparameter folgende Aussagen treffen:

- **CRP, AFP und LDH Werte vor Therapiebeginn sind prädiktiv für das Gesamtüberleben (CRP cutoff: 30 mg/dl, AFP cutoff: 400 ng/ml, LDH cutoff: 230 U/l)**
- **LDH Werte vor Therapiebeginn sind prädiktiv für das progressionsfreie Überleben**
- **CRP und AFP Verlaufswerte stehen im Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben**

5 Diskussion

Beim fortgeschrittenen HCC gibt es neben lokal ablativen Therapieverfahren nur wenige systemisch wirksame Therapieoptionen.

Deshalb wurde mit dem vorliegenden Therapiekonzept versucht, therapeutisch neue Wege zu gehen. Interzelluläre Kommunikationsprozesse sollten als therapeutische Zielstrukturen genutzt werden, da Tumorzellen und Stromazellen ständig miteinander interagieren und kommunizieren, um so ihre Identität und Funktion aufrecht zu erhalten oder neu zu ordnen, z.B. unter biomodulatorischen Therapiekonzepten.

Insbesondere transkriptionelle Regulatoren wie z.B. PPARgamma-Agonisten können Gültigkeit und Bedeutung Tumorwachstum befördernder Signalwege so ändern, dass ohne direkte Inhibition onkogener Signalwege Tumoransprechen erzielt werden kann [137].

Über einen nukleären Transkriptionsfaktor, im vorliegenden Fall PPAR γ , kann durch PPAR γ -agonistische Effekte Pioglitazon tumorassoziierte Inflammation kontrollieren [137]. Zusätzlich hat Pioglitazon beim HCC auch eine direkte antiproliferative Wirksamkeit [106, 108].

Das Konzept der Inflammationshemmung wird im vorliegenden Therapieprotokoll für das HCC ergänzt durch angiostatisch und immunmodulatorisch wirkende Therapiestrategien. Angiostatische Therapien, wie z.B. metronome Chemotherapien, wurden bereits vielfältig in Kombination mit begleitender anti-inflammatorischer Therapie untersucht. Kombinierte angiostatisch und anti-inflammatorisch wirksame Therapieansätze können eine langfristige Tumorkontrolle, ja anhaltenden komplette Remission induzieren [69, 103, 111, 137]. Über die Depletion regulatorischer T-Zellen wirkt metronome Therapie zudem immunmodulatorisch. Der erfolgreiche Einsatz von anti-PD-1 Antikörpern beim HCC unterstreicht, dass das HCC grundsätzlich einem immunmodulatorischen Therapieansatz zugänglich ist [135].

In verschiedenen Tumorgeweben wurde nachgewiesen, dass chronische Entzündung zu Tumoren führt, und dass Kontrolle von tumorassoziierter Entzündung das Tumorwachstum bremst [135]. Gerade beim HCC wurde belegt, dass eine chronische langjährige Entzündung hervorgerufen durch Virushepatitis, NASH oder Alkoholinduzierte Hepatitis zur Entwicklung eines HCC führen kann.

Pro-inflammatorische Zytokine werden häufig von fortgeschrittenen Tumoren freigesetzt. Deshalb lässt sich auch beim HCC regelmäßig systemische Entzündung über erhöhte CRP Werte im Serum nachweisen [100]. Die chronische Entzündung in der erkrankten Leber und im HCC ist entscheidend für die Entstehung des HCC und die Therapieresistenz des HCC gegenüber systemischen Therapieansätzen.

Bei der Untersuchung verschiedener HCC Zelllinien konnte mehrfach beobachtet werden, dass zum einen die Tumorinvasivität mit erhöhten Cyclooxygenase II Spiegeln einhergeht, und die COX- II Expression deutlich reduziert werden kann unter der Gabe von COX-2 Hemmern [107, 109, 115, 116, 117]. Zum anderen, senken PPAR γ -Agonisten als Inflammationshemmer das AFP in HCC Zelllinien als Indikator für eine Wachstumskontrolle in HCC Tumoren [106, 108]. Zudem wurde in vitro ein Anstieg der COX- 2 und PPAR γ - Expression im Vergleich zu normalem Lebergewebe beobachtet [121, 138].

Die vorliegende multizentrische Phase II Studie wurde konzipiert, um herauszufinden, ob eine antiangiogenetische/ anitnflammatorische/ immunmodulatorische Therapie beim HCC ausreicht, um einen Progress zu verhindern oder einen Tumorregress einzuleiten. Die Inflammationskontrolle ist somit ein wichtiger therapeutischer Baustein in dieser Studie. Im vorliegenden Studienkollektiv wurden Patienten mit einer anti-inflammatorischen, antiangiogenetischen und immunmodulatorischen Therapie bestehend aus Pioglitazon und Etoricoxib kombiniert mit einer metronomen Chemotherapie (Capecitabine) kontinuierlich, wenn möglich, über einen langen Zeitraum bis zum Progress behandelt.

Prädiktive Parameter

Wie oben erwähnt, spielt die Inflammation sowohl in der Karzinogenese, als auch im Progress des HCCs eine zentrale Rolle. Hepatozelluläre Tumore entstehen zum größten Teil in inflammatorischem Lebergewebe. Die Inflammation wurde bei der hier vorliegenden Patientenpopulation durch Alkoholmissbrauch, Hepatitis B und C, sowie durch Hämochromatose und andere Zirrhoseursachen (NASH) hervorgerufen.

Erhöhte CRP-Werte werden häufig bei Patienten mit HCC festgestellt [100]. In vielen Studien wurde der Zusammenhang zwischen hohen CRP- Ausgangswerten und einer schlechteren Prognose gesehen [100].

Das CRP zählt zu der Gruppe der Akut-Phase Proteine. Bei systemischer Inflammation wird CRP durch die Hepatozyten selbst gebildet, vermittelt durch die Interleukine 1 und 6, sowie Tumornekrosefaktor- α . Eine konzentrierte anti-inflammatorische Therapie des HCC sollte somit die systemische Inflammation (CRP im Serum) reduzieren und gleichzeitig das Tumorwachstum bremsen.

C-reaktives Protein

Unter therapeutischer Inflammationshemmung konnten folgende interessante Zusammenhänge zwischen den im Follow-up gemessenen CRP- Werten und dem klinischen Ansprechen beobachtet werden. Patienten in der Gruppe mit unter Studientherapie fallenden CRP- Werten ($>50\%$) oder einem Abfall auf CRP- Werte unter einem Grenzwert von 10 mg/l während der Therapie, hatten ein signifikant besseres Überleben, nämlich 11 Monate, im Vergleich zu 3,7 Monaten in der Gruppe mit nicht fallenden CRP Werten ($p=0,005$).

Dieses Ergebnis lässt den Schluss zu, dass sich bei einem Abfall des CRP- Wertes unter Studienmedikation ein klinisch gutes Ansprechen im Sinne einer stabilen Erkrankung vorhersagen lässt. Wenn ein unter Studienmedikation fallender CRP- Wert erneut ansteigt, ist dies mit der Progredienz der Tumorerkrankung verknüpft.

Zum selben Ergebnis kamen zahlreiche Studien zur biomodulatorischen Therapie von chemorefraktären metastasierten Tumorerkrankungen, welche ähnliche antiangiogenetisch- antiinflammatorische Ansätze verfolgten. Verschiedene Tumorentitäten wie beispielsweise Nierenzellkarzinom, malignes Melanom, Sarkome, Hodgkin Lymphom oder die Langerhans Zell Histiozytose zeigten Ansprechen bei einem CRP- Abfall > 30% und initial erhöhten CRP - Werten [101, 102, 137].

Laktatdehydrogenase

Die LDH kann als Marker für multiple Vorgänge innerhalb unterschiedlicher Zellsysteme gesehen werden. So dient sie nicht nur als Maßstab für den Zellzerfall, sondern auch für die Stoffwechselaktivität [104]. Somit kann die Laktatdehydrogenase als Proliferationsmarker und als Ausdruck der Tumorlast gesehen werden. Hier ergab sich, dass niedrigere LDH Werte im Serum vor Therapiebeginn prädiktiv für ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben sind [139].

Die Daten dieser Studie konnten diesen Zusammenhang bestätigen und zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen den gemessenen LDH Konzentrationen im Serum vor Therapiebeginn und dem Gesamtüberleben. Patienten mit LDH Ausgangswerten unter 230U/l hatten gegenüber den Patienten mit höheren LDH Ausgangswerten einen deutlichen Überlebensvorteil, 11,4 Monate versus 5,4 Monate im Median. Auch im Zusammenhang mit dem progressionsfreien Überleben ist ein Effekt zu sehen. Hier ergab sich mit einem p-Wert von 0,023 ein signifikanter Zusammenhang. So liegt das mediane progressionsfreie Überleben in der Gruppe mit LDH Startwerten unter 230 U/l mit 3,2 Monaten deutlich über den 1,6 Monaten progressionsfreies Überleben in der Gruppe mit LDH Ausgangswerten, die über 230 U/l liegen.

Alpha1-Fetoprotein (AFP)

Zudem wurde der HCC-typische Tumormarker AFP gemessen. Hierbei ist zu sehen, dass die AFP-Ausgangswerte mit dem progressionsfreien Überleben korrelieren, $p=0,022$. Die AFP-Ausgangswerte korrelieren auch hochsignifikant mit dem Gesamtüberleben ($p=0,001$), 11 Monate im Median für AFP Werte < 400 ng/ml im

Serum vor Studieneinschluss versus 3,6 Monate für AFP Werte ≥ 400 ng/ml. Allerdings korrelieren die AFP Werte nicht mit der Tumorgroße [126].

Betrachtet man die **Verläufe der AFP- Werte unter Studientherapie** ergibt sich folgendes Bild: Teilt man die Stichprobe A in zwei Gruppen ein, zeigt sich ein signifikanter Unterschied im medianen Gesamtüberleben zwischen der Gruppe mit AFP-Abfall (unabhängig von der Höhe des Abfalls) oder AFP-Werten < 100 ng/ml, und der Gruppe mit AFP-Anstieg ($p = 0,01$).

Mehrfach wurde beschrieben, dass eine Medikation mit Glitazonen über den PPAR - gamma Signalweg die Synthese von AFP in HCC Zellen wirksam supprimieren kann [106]. Bei Abfall des Tumormarkers AFP kann somit von einer Wirksamkeit der metronomen Therapie ausgegangen werden.

Weitere prognostische Marker

CRP- und AFP-Abfall unter Studientherapie sind, wie gezeigt, prädiktiv für ein Therapieansprechen, insbesondere im Hinblick auf das Gesamtüberleben.

In letzter Zeit wurden verschiedene Studien zur Ermittlung prognostischer Marker bei fortgeschrittenem HCC initiiert. Hexokinase- 2 Protein- und Cholin kinase α -Spiegel im Serum zeigten einen klaren Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben [124].

Hohe Serumspiegel waren negativ prognostische Marker beim HCC. Eventuell wäre es sinnvoll diese, neuen Marker bei einer erneuten AAX Studie zu messen. Ähnliche Marker sind Homeobox B13, Stem cell factor und Osteopontin [123, 122, 125].

Etoricoxib

Wenn man das mediane Gesamtüberleben der drei Stichproben A/B/C betrachtet, fällt auf, dass das beste mediane Gesamtüberleben in der Stichprobe B erreicht

wurde. Zudem kann das längste progressionsfreie Überleben auch in der Stichprobe B gesehen werden. Dies ist besonders auffällig, da dies in der Stichprobe C zu erwarten gewesen wäre. Nur in der Stichprobe C wurde die biomodulatorische Therapie zum einen länger als sechs Wochen, und vor allem immer in voller Dosis eingenommen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Reduktion der Etoricoxib-Dosis in keinem Zusammenhang mit einem schlechteren Ansprechen steht.

Therapieverträglichkeit

Insgesamt kam es zu extrem wenigen Abbrüchen der Therapie wegen Toxizität der Studientherapie und wenigen Grad 3 und 4 Toxizitäten. Somit kann von einer sehr sicheren Medikation gesprochen werden. Im Vergleich zu anderen AAX basierten Therapien zeigten sich dort bezüglich der Einnahme von Etoricoxib ähnliche Nebenwirkungsprofile und Nebenwirkungsprofile [75, 101, 102].

Die längste kontinuierliche Einnahme der Studienmedikation erfolgte über 34 Monate, das heißt fast über drei Jahre. Bei diesem Patienten kann von einer hervorragenden Langzeitverträglichkeit der oralen Studienmedikation berichtet werden.

Vergleich Überleben und Nebenwirkungsprofile AAX/Sorafenib

Mehrere Studien, die als Ansatz die Inhibierung der Gefäßneubildung sehen, stehen mittlerweile zur Verfügung. Hervorzuheben ist die Zulassungsstudie für Sorafenib (SHARP- Studie). In der SHARP Studie wurden 602 Patienten randomisiert 299 Patienten erhielten Sorafenib die anderen Placebo. Im Gegensatz zur vorliegenden Phase II Studie wurden in der Phase III Studie nur systemisch nicht vorththerapierte Patienten eingeschlossen und nur solche mit guter Leberfunktion (Child–Pugh liver function class A).

Primärer Endpunkt der SHARP-Studie waren Progress oder Abbruch wegen Nebenwirkungen. Die SHARP-Studie wurde nach der 2.ten geplanten Interimsanalyse gestoppt, nachdem 321 Patienten verstorben waren davon 143 in

der Sorafenibgruppe. Patienten in der Sorafenibgruppe überlebten im Median 10,7 Monate, die Patienten der Placebogruppe nur 7,9 Monate. Dies war mit $p < 0,001$ hochsignifikant. Die Sorafenib-Therapie war relativ gute verträglich, Nebenwirkungen waren vor allen Durchfall und Hand-Fuß Syndrom [69].

Sorafenib ist in der S3- Leitlinie HCC aus dem Mai 2013 [132] als Standardtherapie für das fortgeschrittene HCC empfohlen. Sorafenib ist ein Multikinaseinhibitor.

Die Angriffspunkte hier sind die Serin- Threonin -Kinasen (Raf-T, B- Raf), VEGF und PDGFR-b. Durch Inhibierung dieser Kinasen kann die Proliferation der Tumorzelle inhibiert werden und die Apoptose induziert werden.

Tabelle 37 zeigt die Nebenwirkungsprofile der vorliegenden Studie im Vergleich mit den Nebenwirkungsprofilen der Sharp-Studie. Die Auflistung der Nebenwirkungen erfolgt nach WHO Grad, Mehrfachnennungen sind möglich, wenn eine Nebenwirkung bei einem Patienten mit Unterbrechungen mehrmals aufgetreten ist.

Die Prozentangabe bezieht sich auf die Häufigkeit des Auftretens in Prozent, es wurde hier immer nur die stärkste Ausprägung einer Nebenwirkung pro Patient gewertet und nur die Grad II und IV Toxizitäten.

Tabelle 37: Stichprobe B und Sharp- Studie [69]

	Stichprobe B			SHARP Studie		
NW/Symptome	Gesamtzahl des Auftretens	Grad III+IV	%	Gesamtzahl des Auftretens	Grad III +IV	%
Leukopenie	15	2	9,1	kA		
Thrombopenie	11			kA		
Anämie	14	1	4,5	kA		
Ödeme	23	11	50	kA		
Übelkeit/ Erbrechen	4			16	1	0,33
Diarrhoe	11	2	9,1	39		
Hand-Fuß-Syndrom	23	4	18,2	21	8	2,69
Nieren-insuffizienz	14					
Fieber	2					
Leberwert-erhöhung	3			<1	<1	0,33
Aszites	5	1	4,5			
Mukositis	3					
Hypernatriämie	2					
Appetit	1	1	4,5			
Körpergewichts-verlust	1			9	2	0,66
Colitis	1					
Epistaxis	1					
Fatigue				22	4	1,34
Alopezie				14		
Trockene Haut				8		
Juckreiz	1			8		
Anorexie				1		
Stimmliche Veränd.				6		
Hypertension				5	2	0,66
Abdomenschmerz				8	2	0,66
Blutung				7	1	0,33

Zum Vergleich siehe Tabelle 23.

Beim Vergleich von Nebenwirkungen in unterschiedlichen Studien sind das Ausmaß der zugrundeliegenden Lebererkrankung und die Therapielinie entscheidend. Beim Vergleich der vorliegenden biomodulatorischen Therapie mit der Zulassungsstudie von Sorafenib beim HCC sind drei Punkte hervorzuheben:

- In die AAX-Studie wurden Patienten mit wesentlich ausgeprägter Komorbidität in Folge der zugrundeliegenden fortgeschrittenen Lebererkrankung eingeschlossen (16 Patienten voroperiert, 10 Patienten die lokal abladiert wurden).
- Ein Viertel der AAX Patienten wurde in Zweitlinie behandelt.
- Nebenwirkungen, die in gleicher Frequenz in Placeboarm auftraten, wurden in der SHARP-Studie nicht aufgeführt. Das heißt, leberassoziierte Nebenwirkungen (z.B Ödeme) wurden in der SHARP Studie nicht erfasst. Zu hämatologischen Nebenwirkungen wie Leukopenie, Anämie und Thrombozytopenie kann in der SHARP Studie keine Aussage getroffen werden, da hier keine Daten vorliegen. Es wird nur erwähnt, dass Nebenwirkungen, welche in gleiche Zahl und Schwere in der Placebogruppe auftraten, nicht berücksichtigt wurden. Es ist also durchaus möglich, dass alle hier aufgelisteten hämatologischen Nebenwirkungen aufgrund der Grunderkrankung auftraten und nicht mit der Medikation in Zusammenhang stehen.

In der AAX Studie wurde auch Capecitabin gegeben, welches sich als Chemotherapeutikum auch auf das hämatologische System auswirken kann. In einer Studie, welche Sunitinib mit Sorafenib vergleicht, kommen Neutropenien, Anämien und Thrombozytopenien durchaus vor. In der Sorafenibgruppe befanden sich hier 542 Patienten, von diesen erlitten 4,7% Grad 3/4 Thrombozytopenien, 2,2% Grad 3/4 Leukopenien und 4% Grad 3/4 Anämien [128].

Eine Hauptnebenwirkung der AAX Studie waren Ödeme. Zum einen können Coxibe und Glitazone Ödeme hervorrufen, zum anderen sind aber Ödeme durch die bei Leberzirrhose vorliegende Hypoalbuminämie und den damit zusammenhängenden niedrigen kolloidosmotischen Druck ein gängiges Symptom. In der SHARP Studie werden Ödeme nicht extra als Nebenwirkung aufgeführt, es ist demnach anzunehmen, dass die Häufigkeit von Ödemen unter Sorafenib der Anzahl bei Placebogabe entspricht.

In der Fachinformation der Coxibe werden speziell Niereninsuffizienz und Ödeme erwähnt. Ein häufigeres Vorkommen von Ödemen bei AAX scheint somit möglich. Erwähnt werden sollte aber auch, dass Ödeme ein meist gut zu behandelndes Symptom darstellen.

In der Fachinformation von Sorafenib werden explizit auch kardiovaskuläre Ereignisse, QT- Verlängerungen und Hypertonie erwähnt, welche in der SHARP-Studie wohl nicht auftraten. In der AAX Studie kam es auch in der Zeit, in der noch Rofecoxib verabreicht wurde, nicht zu kardiovaskulären Ereignissen. Rofecoxib wurde, wie in der Einleitung erwähnt, wegen erhöhtem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen vom Markt genommen und in der Studie durch Etoricoxib ersetzt.

Wenn man somit das Gesamtüberleben der Patienten der SHARP-Studie mit 10,7 Monaten im Vergleich zur Stichprobe B mit 9,4 Monaten sieht, und die Nebenwirkungsprofile betrachtet, kann gesagt werden, dass die vorliegende Studie, bei gleich guter Verträglichkeit, durchaus eine Alternative zur Gabe von Sorafenib darstellen kann.

Vor allem gilt es zu bedenken, dass die Patienten der AAX Studie zu einem nicht unerheblichen Teil systemisch vortheraPIert waren (23,7%) und fortgeschrittene Lebererkrankungen hatten. Im Gegensatz dazu waren die Patienten der SHARP Studien Therapie bis auf insgesamt 8 (2,76 %) von 299 Patienten therapie-naiv. Somit kann im historischen Vergleich AAX in Second-line ähnliche Daten wie Sorafenib in First-line liefern und das bei schwerer leberkranken Patienten.

Kombination der Therapie mit lokalablativen Maßnahmen

Im Vergleich zur SHARP Studie wurde in manchen Studien ein zum Teil noch deutlich schlechteres Gesamtüberleben im Sorafenib Arm beobachtet [110]. Eine Kombination aus Sorafenib plus wenn möglich lokalablativen Verfahren ergab bisher widersprüchliche Daten [112, 118, 119, 120].

Hier zeigten sich in mehreren Studien in den Gruppen, in denen Sorafenib mit lokalablativen Verfahren kombiniert wurde, Gesamtüberlebensraten zwischen 9,2 [112] und 6,3 Monaten [119]. Zudem wurden mehr unerwünschte Ereignisse unter dieser Kombination gemessen.

Bezüglich der Kombination aus antiangiogenetischer Therapie und lokalablativen Verfahren ist vor allem ein Patient der AAX-Studie erwähnenswert, welcher im Ergebnisteil ausführlich besprochen wurde (siehe Seite 80).

Eine Nachfolgestudie, in der AAX mit lokalablativen Verfahren kombiniert werden könnte, wäre auf jeden Fall überlegenswert.

Patienten die vor Studieneinschluss einer HCC Resektion unterzogen wurden

Es konnte gesagt werden dass sich ein signifikant besseres Gesamtüberleben in allen Stichproben zeigte, wenn die Patienten primär einer operativen Therapie unterzogen wurden. Hier kann diskutiert werden ob die operative Reduktion der Tumormasse ein besseres Ansprechen begünstigt. In der Studie wurde auch gezeigt das Patienten mit Tumoren unter 5 cm Größe besser ansprachen, auch hier ergibt weniger Tumormasse ein höheres Gesamtüberleben. Andererseits wurde bei diesen Patienten die Tumorerkrankung eventuell früher diagnostiziert, bei kleineren Tumorherden, und bei besserer Leberfunktion, was wiederum ein besseres Ansprechen bedingt.

Andere Multikinaseinhibitoren

Eine weitere therapeutische Möglichkeit ist die Gabe des Multikinase-Inhibitors Sunitinib. Man beobachtet ähnliche Gesamtüberlebenszahlen wie unter Sorafenib, bei zum Teil größeren Nebenwirkungen im Sunitinib-Arm [111, 128]. Sunitinib benutzt als Angriffspunkt die Tyrosinkinase Kit, PDGFR α und β sowie VEGFR 1,2 und 3.

Die Sunitinib-Studie musste, bei höheren Raten an unerwünschten Ereignissen inklusive fataler Nebenwirkungen, abgebrochen werden. Insgesamt hatten 82,1% der Patienten unter Sunitinib Gabe an Grad 3 oder 4 Nebenwirkungen zu leiden [128]. Typische Grad 3/4 Nebenwirkungen waren hier vor allem Thrombozytopenien mit 29,7% sowie Neutropenien mit 25,7%. Im Sunitinib-Arm starben 17 Patienten aufgrund von Toxizitäten der Therapie. Zudem war das Gesamtüberleben der Patienten im Sunitinib Arm mit 7,9 Monaten deutlich dem Sorafenib Arm mit 10,2 Monaten unterlegen.

Linifinib ist ein selektiver VEGFR und PDGFR Inhibitor. Linifinib wurde ebenfalls in Studien getestet [129], war allerdings im Gesamtüberleben dem Sorafenib Arm unterlegen (9,1 vs 9,8 Monate im Sorafenib Arm). Ein weiterer Wirkstoff aus der Gruppe der Tyrosinkinase Inhibitoren ist Brivanib. Dieser Wirkstoff wurde bei Patienten welche Sorafenib nicht vertragen haben versus Placebo in einer Phase III Studie benutzt. Hier zeigte sich ein schlechteres Gesamtüberleben in Vergleich zu Sorafenib [131].

Wird Sorafenib mit einem anderen [130] EGFR-Inhibitor wie Erlotinib kombiniert, bringt dies bei höheren Toxizitäten keinen Vorteil beim Gesamtüberleben.

Die folgende Tabelle zeigt das mediane Gesamtüberleben in Monaten unter verschiedenen antiangiogenetischen Therapien.

Tabelle 38: Gesamtüberleben in Monaten unter verschiedenen antiangiogenetischen Therapien

Medikament	Medianes Gesamtüberleben in Monaten	Literatur
Placebo	7,9	[69]
AAX	9,4	
Sorafenib (SHARP-Studie) First-line	10,7	[69]
Sunitinib First-line	7,9	[128]
Brivatinib First-line	9,5	[131]
Linifanib First-line	9,1	[129]
Sorafenib plus Erlotinib First-line	9,5	[130]

Wie anhand der Tabelle 38 zu sehen ist, zeigt die AAX Studie durchaus vergleichbare Überlebensdaten bei mäßiger Toxizität, trotz fortgeschrittener Lebererkrankung der Patienten (Tabelle 40). In allen Studien wurde der Fokus vor allem auf das mediane Gesamtüberleben gelegt. Es bleibt zu erwähnen, dass in der vorliegenden AAX Studie keine Auswertung von Lebensqualität erfolgte, allerdings wurden viele Patienten bei guter Lebensqualität persönlich gesehen. Außerdem wurden kaum eine Verschlechterung der ECOG Werte unter Therapie dokumentiert. Die Lebensqualität fließt in der ECOG Beschreibung jedoch nicht ein.

Diverse neue Substanzen werden momentan erprobt. Eine Kombination von neuen Substanzen mit Sorafenib ist in der Zukunft durchaus denkbar.

Chemotherapie

Außer antiangiogenetischen Therapien sind auch klassische Chemotherapien beim HCC erprobt worden.

Wenn man die vorliegende Studie mit einigen wichtigen chemotherapeutischen Regimen vergleicht, kann gesagt werden, dass dort das mediane Gesamtüberleben deutlich unter dem für das Gesamtüberleben unter AAX Therapie liegen. Zu bemerken ist hier, dass es sich um kleine Fallzahlen handelt.

Tabelle 39: Chemotherapeutika bei HCC

Regime	Patienten-anzahl n	Medianes OS	Medianes PFÜ	Literaturstelle
Keine Therapie	50	8 Wochen		[114]
Capecitabin Mono	59	15,4 Monate		[114]
Doxorubicin Mono (mehrere Studien)	106-445	10,6 Wochen		[60]
Doxorubicin plus Tamoxifen	38		7 Monate	[61]
GEMOX		11,5 Monate		[65]
XELOX			4,1 Monate	[64]
FOLFOX			3 Monate	[66]
Adriamycin	106	10,6 Wochen		[60]
VAX Stichprobe B	30	9,4 Monate	8,4 Monate	

Zudem zeigten sich unter manchen Chemotherapeutika wie zB. Adriamycin fatale Nebenwirkungen mit 25% Septikämie und Kardiotoxizität bei verbessertem Gesamt-Überleben gegenüber Placebo von 10,6 (60Pat) vs 7,5 Wochen (46Pat) [60].

Es kann gesagt werden, dass bei wenigen, der in Studien getesteten Chemotherapie-Regimen [105], eine deutliche Verbesserung des Überlebens gezeigt werden konnte, bei zum Teil erheblichen Nebenwirkungen. Bei der Gabe von GEMOX kam es allein bei 23% der Patienten zu schweren hämatologischen Nebenwirkungen (Grad 3/4 Leukopenien, Thrombozytopenien). Im Vergleich hierzu zeigt die vorliegenden Studie zumindest äquivalente Gesamtüberlebensraten bei geringerer Nebenwirkungsrate, trotz durch ihre Lebererkrankung ausgeprägter Komorbidität der Patienten, einer Patientengruppe also, der Chemotherapie nur schwerlich angeboten werden kann.

Metronome Capecitabingabe

Erstaunlich ist allerdings eine Studie mit Capecitabin Monotherapie und einer medianen Gesamtüberlebensrate [114] von 15,4 Monaten (n=90). Es wurde Capecitabin in einer Dosis von 500mg /2x täglich, ohne Pause gegeben. Beim Detaileinblick in die Studie kann man sehen, dass die Patienten zum größten Teil nicht vorbehandelt waren (n=59, 65,5%), und 31 (34,4%) Patienten nur mit Sorafenib vorbehandelt waren. Zudem waren Patienten mit einem hohen Anteil BCLC Score B eingeschlossen. Bei der weiteren Literaturrecherche konnten keine Studien gefunden werden, die die Ergebnisse bzgl. der Capecitabinmonotherapie bestätigen konnte [140]. Die Nebenwirkungen waren ähnlich denen in der AAX Studie.

Bezüglich der AAX Studie kann gesagt werden, dass es möglich ist, die Capecitabindosis in einem metronomen Setting ohne Wirkverlust auf 2x 500mg tgl zu reduzieren. Eine metronome kontinuierliche Gabe von Capecitabin als Erhaltungstherapie beim metastasierten Kolonkarzinom konnte in Verbindung mit der anti-angiogenetischen Therapie Bevacizumab sogar das Überleben der Patienten verbessern im Vergleich zum Plazeboarm [141].

Klinische prädiktive Parameter

In der vorliegenden Studie wurden retrospektiv klinische Prognoseparameter evaluiert. Hier kann die Aussage getroffen werden, dass nur der **CLIP-Score** im Gegensatz zum BCLC- oder Child-Pugh-Score, geeignet ist, das Outcome abzuschätzen. Hier zeigt sich ein sehr deutlicher Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben. Bei einem CLIP-Score von 0 oder 1 vor Therapiebeginn ist ein signifikant besseres Überleben zu erwarten mit 9,8 Monaten gegenüber 4,4 Monaten in der Patientengruppe mit einem Clip-Score ≥ 2 vor Therapiebeginn.

Allerdings wird der BCLC-Score zur Therapieentscheidung genutzt [27, 38, 39]. Dieser Score gilt als der umfassendste von allen, er berücksichtigt die meisten

Parameter. Der einzige Parameter, der in den Clip- Score einfließt, aber nicht in den BCLC-Score, ist die Berücksichtigung der Pfortaderventhrombose.

In der Literatur ist häufig der BCLC-Score als wichtiger limitierender Faktor bei den Einschlusskriterien von Studien benutzt worden. So wurden zum Beispiel Patienten mit BCLC-Score D keiner der Therapien zugeführt [111]. Auch die S3-Leitlinie berücksichtigt den BCLC-Score zur Therapieentscheidung [132]. In vielen Studien wird der CLIP-Score der Studienteilnehmer nicht erwähnt [111].

Wenn Sorafenib und TACE kombiniert werden, korrelieren der BCLC-Score sowie die Child-Pugh-Einteilung, die Metastasierung und die Gefäßinvasivität des Tumors [119] mit dem Gesamtüberleben. Es befanden sich [119] 82 Patienten in der TACE plus Sorafenib Gruppe, hiervon hatten 19 ein BCLC-Stadium B (23,1%) und 63 (76,8%) ein Stadium C. In der AAX Studie zeigte sich in der Stichprobe A (n=38) folgende Verteilung:

Tab. 40: BCLC-Score Verteilung der Stichprobe A (n=38) im Vergleich zur SHARP Studie sowie in der Studienkombination Sorafenib plus TACE (BCLC-Score nicht prädiktiv für AAX Therapie).

BCLC	Anzahl Patienten AAX (n=38)	Prozent Patienten AAX %	Anzahl Pat SHARP (n=299)	Prozent SHARP in %	Sorafenib plus TACE (n=82)	Prozent Sorafenib + TACE In %
-A3	1	2,6	0	0	0	0
-A4	1	2,6	0	0	0	0
-B	17	44,7	54	18	19	23,1
-C	18	47,4	244	82	63	76,8
-D	1	2,6	0	0	0	0

Bei der vergleichenden Bewertung der Scores BCLC-, CLIP- und Child-Pugh ist als Ergebnis unserer retrospektiven Untersuchungen unbedingt zu berücksichtigen, dass die Scores abhängig von der Therapie unterschiedlichen prädiktiven Wert haben können.

In einer Studie zur Aussagekraft des CRP in Zusammenhang mit der Prognose konnte gezeigt werden, dass ein durchgehend erhöhter CRP-Wert vor Therapiebeginn ein unabhängiger Marker für eine schlechte Prognose ist. Zudem konnte gezeigt werden, dass sich normalisierende CRP Werte nach Therapiebeginn mit einem verbesserten Überleben assoziiert sind. In dieser Studie wurde auch festgestellt, dass der CLIP-Score eine gute Aussagekraft bzgl. des Gesamtüberlebens bei Patienten mit operativer HCC Behandlung zeigt [127].

Studienanalog behandelte Patienten

Während die AAX Studie lief, wurden 24 Patienten analog dem Studienprotokoll behandelt und dokumentiert, weil sie in Folge einer Leberzirrhose Child B oder C nicht mehr in die Studie eingeschlossen werden konnten und keine weiteren Therapieoptionen bestanden haben. Es sollte nur im palliativen Sinne eine bestmögliche Symptomkontrolle erzielt werden.

Diese Patienten werden in der Gesamtauswertung der Studie nicht berücksichtigt, da sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten. Im Hinblick auf diese Gruppe muss gesagt werden, dass Patienten mit einer Leberzirrhose Child C oft nicht therapiefähig sind, da die Gesamtüberlebenszeit zu kurz ist. So sind zwei Patienten an den Folgen ihrer Leberzirrhose noch während des Krankenhausaufenthaltes verstorben. Sie erhielten nie eine Studienmedikation. Neun (n=24) Patienten nahmen nie die Studienmedikation ein, zum Teil tranken die Patienten noch aktiv Alkohol.

Jedoch lag das progressionsfreie Überleben in der analog therapierten Patientengruppe (n= 24) bei einem einzelnen Patienten >24 Wochen (n=1). In Anbetracht dieser Zahlen kann überlegt werden, ob in eine neue Studie auch ausgewählte Child B Patienten eingeschlossen werden könnten.

PD1 Inhibitoren

Im Rahmen einer immunmodulatorischen Therapie (n= 41) mittels dem anti PD1-Antikörper Nivolumab wurde gutes Ansprechen mit zwei kompletten Remissionen, sieben partiellen Remissionen und 18 stabilen Erkrankungen gesehen [133].

So liegen viele Hoffnungen in der Gabe von anti PD1- Antikörpern, welche gutes Ansprechen bei moderatem Nebenwirkungsprofil zeigen. Die Immunmodulation scheint ein guter Weg zu sein, ein gutes Ansprechen beim HCC zu erreichen. Da diese Therapie allerdings rein immunmodulatorisch wirkt, könnte diese mit einer anti-inflammatorischen / antiangiogenetischen Therapie kombiniert werden.

Ausblick

Gerade im Vergleich zur aktuellen Standardtherapie Sorafenib, der momentan empfohlenen Therapie beim fortgeschrittenen HCC, kann die AAX Therapie, bei geringen Nebenwirkungen eine vergleichbare Wirksamkeit erbringen und das bei Patienten mit stark reduzierter Leberfunktion. Zudem kann für Patienten in Ländern mit vergleichbar schlechter medizinischer Versorgung die AAX Therapie eine Option sein, da die hier getesteten Substanzen schon lange auf dem Markt sind und in allen Erdteilen problemlos zur Verfügung stehen. In Ländern, in denen sich Patienten unter Umständen keine medizinische Versorgung leisten können, ist es wahrscheinlich kaum möglich, sich ein neues teures Medikament wie Sorafenib oder Nivolumab zu kaufen. Somit können auch ökonomische Gründe durchaus für die Studienmedikation sprechen.

In der Therapie fortgeschrittener Karzinome - gleichwohl welcher Entität- ist es kaum vorstellbar, dass hier eine antiangiogenetische/ antiinflammatorische/ immunmodulatorische Therapie nicht den größten Stellenwert einnehmen wird. Vor allem wirken diese Therapien bis zu einem gewissen Grad unabhängig von zugrundeliegenden (molekular-) genetischen Aberrationen [137].

Mit der neuen Sichtweise in der Therapie maligner Tumore, weg von der einzelnen Tumorzelle hin zum ‚Tumor-System‘, d.h. hin zur Tumorzelle und der benachbarten stromalen Umgebung, können bei fortgeschrittenen, chemoresistenten Tumoren große Fortschritte erzielt werden [137].

Durch die Form der biomodulatorischen Therapie können unterschiedlich konstituierte ‚Hallmarks of Cancer‘ in ihrer Funktion so modifiziert werden, dass es zum Wachstumsarrest bis hin zur Apoptose von Tumorzellen kommt. Die Tumorzellen gehen durch die Gabe von PPAR γ - Agonisten eher in Differenzierung und Apoptose [142], und ‚erinnern‘ sich zelltypischer Funktionen durch das kommunikative Reprogrammieren von Zellen, der Anakoinosis, welche sowohl durch metronome Chemotherapie als auch durch transkriptionelle Modulation (Pioglitazon) induziert werden kann [137].

Der Induktion von Anakoinosis liegt eine holistische Sichtweise von Tumorsystemen zugrunde. Mit dem antiken griechischen Begriff der Anakoinosis ist die Tumorkommunikation gemeint. Die Kommunikation zwischen Tumor und Umgebungsgewebe und im Tumor selbst soll so beeinflusst werden, dass eine Remodulation der Genexpression induziert wird. Die Therapie trifft eben nicht nur die Tumorzellen sondern gleichzeitig das gesamte Stroma und alle Organzellen. Wegen der Modularität biologischer Systeme ist es nicht nötig, Schlüsselmoleküle in tumorbefördernden Signalwegen zu blockieren. Es ist deutlich effektiver, das gesamte kommunizierende Tumor-Stroma-System zu behandeln um die Vielzahl der Tumorstromawachstum stimulierenden Wege zu treffen. Gültigkeit und Bedeutung einer Tumorzelle, eines Signalwegs werden durch Änderung der entsprechenden Umgebung so verändert, dass Tumorstromawachstum effektiv verhindert wird. Die erfolgreiche Therapie mit antiPD-1 Antikörpern, insgesamt mit Anakoinose induzierenden Therapien unterstreichen, dass das konzertierte ‚Targeting‘ von ‚Hallmarks of Cancer‘ sehr erfolgreich sein kann [135, 133, 73, 74, 75, 137] und zu anhaltenden Remissionen führen kann.

Inflammation stellt im gesamten Tumorgeschehen einen entscheidenden Beitrag dar um Tumorstromawachstum zu befördern. Deshalb nimmt die Inflammationskontrolle einen großen Stellenwert ein. Hier sind noch viele Möglichkeiten bezüglich Inflammationskontrolle und Immunmodulation im Bereich der Tumorthherapie nicht ausgeschöpft. Gerade für Patienten in einem weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium und ohne weitere Therapieoption, kann die Fortführung und Spezifizierung des hier für das HCC angedachten Therapiekonzepts eine wertvolle Option darstellen.

6 Zusammenfassung

Das hepatozelluläre Karzinom ist das fünfthäufigste Karzinom weltweit. Ein hepatozelluläres Karzinom entwickelt sich bei der Mehrzahl der Fälle auf dem Boden einer Leberzirrhose. Die Leberzirrhose wird ausgelöst durch toxische Stoffe wie Alkohol oder Aflatoxine, aber auch durch Viren, wie bei chronischer Hepatitis B oder C, sowie durch seltenere genetische Erkrankungen wie M. Wilson oder eine Hämochromatose. Nicht zu vergessen ist die nicht-alkoholbedingte Steatohepatitis. In diesem Falle spielen Übergewicht und Diabetes Typ 2 eine wichtige Rolle. Chronischen Entzündungsreaktionen, die durch die genannten Erkrankungen hervorgerufen werden, sind Nährböden für die dadurch entstehende Leberzirrhose. In diesem entzündeten zirrhotischen Gewebe kann das hepatozelluläre Karzinom (HCC) entstehen.

Beim fortgeschrittenen HCC gibt es bisher wenige systemisch wirksame Therapieoptionen. Mit dem vorliegenden Therapiekonzept wurde versucht, neue Therapieprinzipien auch auf das fortgeschrittene und vorthapierte HCC anzuwenden. Die nieder-dosierte metronome Chemotherapie, welche angiostatisch und immunmodulatorisch wirkt, wird im vorliegenden Therapiekonzept durch eine antiinflammatorische Komponente (COX-2 Hemmer und PPAR-gamma Agonist) ergänzt um insbesondere auch über die Entzündungskontrolle Tumorsprechen zu erzielen.

38 Patienten mit fortgeschrittenem HCC wurden zwischen 2004-2006 in die Studie aufgenommen. Hiervon waren 42% voroperiert (Leberteilresektion), 26,3% wurden bereits mit einem oder mehreren lokalablativen Verfahren behandelt, 23,7% der Patienten wurden systemisch vorthapiert. Die Intent-to-treat (ITT) Population umfasst 30 Patienten, welche mehr als 6 Wochen Studienmedikation erhielt.

Das primäre Zielkriterium, das progressionsfreie Überleben, beträgt in der ITT Population (n=30) im Median 8,4 Monate (95%CI 0-18.13). Patienten mit

vorausgegangener Tumorresektion hatten ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben.

Das Gesamtüberleben in der ITT-Analyse lag bei 9,4 Monaten (95% CI 4.82-13.97). Patienten mit ECOG 0, mit Tumorgröße > 5 cm, vorausgegangener Resektion des Tumorbulks und niederem CLIP-Score hatten ein signifikant längeres Überleben.

Der Abfall des C-reaktiven Proteins im Serum oder ein Abfall des AFP im Serum unter Therapie sind mit signifikant verbessertem Gesamtüberleben assoziiert.

Insgesamt kam es zu wenigen Abbrüchen der Therapie wegen Toxizität der Studientherapie und nur wenige Grad 3 und 4 Toxizitäten wurden beobachtet. Somit kann von einer sehr sicheren Medikation gesprochen werden insbesondere auch im Vergleich zur Standard Therapie mit Sorafenib.

Obwohl in der vorliegenden Studie überwiegend intensiv vortherafierte Patienten eingeschlossen wurden, liegt im Vergleich zur etablierten Standardtherapie bei fortgeschrittenem HCC mit dem Multikinaseinhibitor Sorafenib (S3 Leitlinie; SHARP Studie), das mediane Überleben der vorliegenden Studie nur 1,1 Monate unter dem der Standardtherapie (9,4 Monate versus 10,7 Monate). Die vorliegende Studie gibt nicht nur einen Überblick über ein neues Therapieregime, sondern erlaubt auch einen Ausblick auf neue Sichtweisen.

Mit der neuen Therapiestrategie für maligne Tumore, weg von der Therapie der einzelnen Tumorzelle hin zur Therapie des ‚Tumor-Systems‘, d.h. hin zur Therapie der Tumorzelle und ihrer benachbarten stromalen Umgebung, können bei fortgeschrittenen, chemotherapie-resistenten Tumoren auch bei anderen histologischen Tumorentitäten große Fortschritte erzielt werden. Biomodulatorische Therapien stellen somit eine ernstzunehmende Ergänzung dar zur klassischen zielgerichteten Tumorthherapie.

7 Abstract

The hepatocellular carcinoma (HCC) is the fifth most frequent carcinoma in the world. It develops mainly from liver cirrhosis that is induced through toxic substances like alcohol or aflatoxins. But also viral infections, like a hepatitis B or C, or less frequent genetic diseases, like Morbus Wilson or a hemochromatosis, can cause a liver cirrhosis. So can do the non-alcoholic steatohepatitis. In this case adipositas and diabetes type 2 play an important role. The hepatocellular carcinoma evolves amid chronic inflammatory reactions caused by the mentioned diseases, which provide a good matrix for HCC to grow.

Up to now there are only few options for a systemic therapy of the advanced HCC. The therapy concept underlying this study at hand tries to adapt new strategies to the treatment of the advanced and pretreated HCC. The low dosed metronomic chemotherapy of this study, that operates angiostatic and immune modulatoric, is complemented with an anti-inflammatory component (COX-2-inhibitor and PPAR-gamma agonist) to achieve a tumor response through controlling inflammation.

For the study 38 patients with advanced HCC were recruited from 2004 until 2006. 42% had had a partial liver resection, 26,3% had been pretreated with one or more local ablative procedures, and 23,7% of the patients had undergone systemic therapies. The Intent-to-treat (ITT) population encompasses 30 patients, who received the study medication for more than six weeks.

The progression free survival as primary goal criterion was median 8,4 months (95%CI 0-18.13) in the ITT population (n=30). Patients with previous tumor resection had a significant better progression free survival.

The overall survival was 9,4 months in the ITT analysis (95% CI 4.82-13.97). Patients with ECOG 0, tumor size > 5 cm, previous tumor debulking and low CLIP score had a significant longer overall survival.

Also a decrease of C-reactive protein or a drop of AFP in the serum during study medication was correlated with a significant better overall survival. Altogether there have been only few therapy discontinuations because of toxicity of the study medication. Only few toxicities grade 3 and 4 have been observed. Especially in

comparison with the standard therapy with Sorafenib, this therapy can be considered very safe.

In comparison with the standard therapy of advanced HCC with the multi-kinase inhibitor Sorafenib (S3 guideline; SHARP study) the median survival of the study at hand only lies 1,1 months under the median of the standard therapy (9,4 months versus 10,7 months). And that despite of the fact, that most of the patients were intensively pretreated. The current study does not only give an overview of new therapy regimens, but also allows looking out on new perspectives.

Instead of the therapy of a single tumor cell the therapy of the whole tumor system, i.e. the therapy of tumor cells and their adjacent stromal surrounding, can improve the treatment of advanced or chemotherapy resistant tumors of other tumor entities . Therefore, biomodulatory therapies must be considered a valuable addition to classic/conventional targeted therapies.

8 Anhang

8.1 Literaturverzeichnis

1. John U, Hanke M: Alcohol-attributable mortality in a high per capita consumption country - Germany. *Alcohol and Alcoholism* 2002, **37**(6): 581-585.
2. DHS, Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V. Jahrbuch 2011, 23-24
3. Gaertner B, et al.: Alkohol - Zahlen und Fakten zum Konsum. In: Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (Hrsg.): Jahrbuch Sucht 2013
4. Staudacher C, Chiappa A, Biella F, et al.: Validation of the modified TMN-classification for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000, **86**: 8-11
5. Sobin LH, Wittekindt CH, eds. International Union against Cancer (UICC), TMN- Classification of Malignant Tumors, John Wiley & Sons 2009, 7ed, 156-157
6. The Cancer off the Liver Italian Program (CLIP) investigation. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: A retrospective study of 435 patients. *Hepatology* 1998, **28**: 751-755
7. Bruix J, Sherman M: Management of hepatocellular carcinoma an update. *Hepatology* 2011, **53**(3): 1020-1022
8. Jemal A, Siegel L, Ward E, et al.: Global cancer statistics 2006. *CA Cancer J Clin* 2006, **61**(2): 69-90
9. Ferlay J, Shin HR, Brai F, et al.: Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: Globocan 2008. *Int J Cancer* 2010, **127**(12):2893-2917

10. Burt A, Portmann B, Richard J, et al.: Mac Sween's Pathology of the Liver 2009. Book Elsevier (5): 232-241
11. Moradpour D, Blum HE: Hepatitis C. Ther Umsch 2004, **61**(8): 493-498
12. Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, et al.: NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. Hepatology 2002, **36**(6): 1349-1354
13. El Serag HB, Rudolph KL, Chang S, et al.: Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. Gastroenterology 2003, **132**: 2557-2576
14. Petrelli NJ, Winer EP, Brahner J, et al.: Clinical cancer advances 2009: major research advances in cancer treatment, prevention and screening- a report from the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2009, **27**: 6052-6069
15. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, et al: The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Hepatology 2010, **51**(6): 1972-1978
16. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al.: Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA 2006, **295**(1): 65-73
17. Kolligs P, Büchler S, Bruns CJ, et al.: Manual Gastrointestinale Tumore 2010, Tumorzentrum München, 8. Auflage 2010.
18. Kern MA, Breuhahn K, Schuchmann M, et al: Molekulare Pathogenese des HCC. Pathologie 2007, **28**:261-268

19. Bruix J, Sherman M: Management of hepatocellular carcinoma , Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Disease, Hepatology 2006, **42**: 1208-1236

20. AWMF Leitlinie Mai 2013, Leitlinienprogramm Onkologie, AWMF Registernummer 032/053 OL, Seite 27

21. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al.: Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA 2006, **295**(1): 65-73

22. Yang HI, Yuen MF, Chang ML, et al.: Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH B) development and validation of a predictive score. Lancet Oncol 2011, **12**(6): 568-574

23. Kanwal F, Hoang T, Kramer JR, et al.: Increasing prevalence of HCC and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. Gastroenterology 2011, **140**(4): 1182-1188

24. Zhang H, Zai Y, Hu Z, et al.: Genome-wide association study identifies 1p36.22 as a new susceptibility locus for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus carriers. Nat Genet 2010, **42**(9): 755-758

25. Kumar V, Kato N, Urabe Y, et al.: Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for HCV induced hepatocellular carcinoma. Nat Genet 2011, **43**(5): 455-458

26. Leslie H, Sobinn MK, Gospodarowicz L, et al.: TNM Classification of Malignant Tumors (UICC). International Union Against Cancer 2009, **7**: 156-157

27. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2012, **5**(4): 920-26

28. Okuda K, Ohtsuki T, Obata X, et al.: Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in reaction to treatment. *Cancer* 1985, **56**: 918-928

29. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al.: Transsection of the oesophagus of bleeding oesophageal varices *Br J Surg* 1973, **60**: 646-64

30. Levy I, Sherman M: Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of CLIP, Okuda, and Child- Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. *Gut* 2002, **50**: 881-885

31. Shirabe K, Shimada M, Gion T, et al.: Postoperative liver failure after major hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the modern era with special reference to remnant liver volume. *J Am Coll Surg* 1999, **188**: 304-309

32. Takayama T: Surgical Treatment for hepatocellular Carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2011, **41**(4): 447-454

33. Ertle J, Dechene A, Sowa JP, et al.: Non- alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer* 2011, **128**(10): 2436-2443

34. Pinzani M, Rombouts K: Liver fibrosis: from the bench to clinical targets. *Dig Liver Dis* 2004, **36**(8):562-563

35. Guyot C, Lepreux S, Combe C, et al.: Hepatic fibrosis and cirrhosis: the (myo)fibroblastic cell subpopulations involved. *Int J Biochem Cell Biol* 2006, **38**(2): 135-151

36. International Consensus Group for HCC: Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: A report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009, **49**(2): 658-664

37. Quante M, Benckert C, Thelen A, et al.: Experience Since MELD Implementation: How Does the New System Deliver? *Int J Hepatol* 2012, **10**: 264015

38. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J: Hepatocellular carcinoma. *Lancet*.2003, 362:1907–1917

39. Llovet Jm. Bru C, Bruix J: Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999, 19: 329-338

40. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Metroticket Investigator study group: Predicting survival after liver transplantation in patients with HCC beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009, 10: 35-43

41. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al.: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria. *Liver Transplant* 2002, 8: 765-774

42. Benson AB, 3rd., Engstrom PF, Arnoletti JP, et al.: NCCN clinical practice guidelines in oncology, hepatobiliar cancers. *J Natl Compr Canc Netw* 2009, 7(4): 350-391

43. Peck-Radosacljevic M: Management des hepatozellulären Karzinoms. *J Gastroenterol* 2007, **3**:23-27

44. Ohmoto K, Yoshioka n, Momiyama Y, et al.: Comparison of therapeutic effects between radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinomas. *J Gastroenterol Hepatol* 2009, **24**(2): 223-227

45. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al.: A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006, **243**: 321-328

46. Livragi T, Meloni F, Di Stasi M, et al.: Sustained complete response and complication rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008, **47**: 82-89

47. de Baere T, Risse O, Kuoch V, et al.: Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors. *Am J Roentgenol* 2003, **181**(3): 441-445

48. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, et al.: Right portal vein ligation combined with in situ splittin induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enablind 2-staged extended right haptic resection in small-for size. *Ann Surg* 2012, **255**(3): 405-414

49. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al.: Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001, **35**(3): 421-430.

50. Orlando A, Leandro G, Olivio M, et al.: Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2009, **104**(2): 514-524

51. Marelli L, Stignliano R, Triantos C, et al.: Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007, **30**: 6-25

52. Majno PE, Adam R, Bismuth M, et al.: Influence of preoperative transarterial lipidol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg* 1997, **226**(6): 688-703

53. Livraghi T, Meloni S, Stasi R, et al.: Radiofrequency ablation, PEIT and TACE for hepatocellular carcinoma. J Hepatobiliary Pancreatic Surg 2003, **10**(1): 67-76

54. Ramsey DE, Kenagis LY, Soulen MC, et al.: Chemoembolization of hepatocellular Carcinoma. J Vasc Intervent Radiol 2002, **13**(9): 211-221

55. Veltri A, Moretto P, Doriquzzi A, et al.: Radiofrequency thermal ablation after transarterial chemoembolization as a combined therapy for unresectable non-early hepatocellular carcinoma. Eur Radiol 2006, **16**: 661-669

56. Samuel M, Chow PK-H, Chan SYE, et al.: Neoadjuvant and adjuvant therapy for surgical resection of hepatocellular carcinoma. Cochrane Database Syst Rev 2009,(1) CD 001199

57. Vente MA, Wondergem M, Tweel I, et al.: Yttrium-90 microsphere radioembolization for the treatment of liver malignancies: a structured meta- analysis. Eur Radiol 2009, **19**(4): 951-959

58. Komatsu S, Fukumoto T, Demizu Y, et al.: Clinical results and risk factors of proton and carbon ion therapy for hepatocellular carcinoma. Cancer 2011, **117**(21): 4890-4904

59. Skinner HD, Sharp HJ, Kaseb AO, et al.: Radiation treatment outcomes for unresectable hepatocellular carcinoma. Acta Oncol 2011, **50**(8): 1191-1198

60. Lai CI, Wu PC, Chan GC, et al.: Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma: A prospective randomized trial. Cancer 1988, **62**: 479-489

61. Cheng AI, Yeh KH, Fin RL, et al.: Biochemical modulation of doxorubicin by high dose tamoxifen in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology 1998, **45**:1955-1967

62. Porta C, Moroni M, Nastasi G, et al.: 5-FU and leukovorine are active to treat unresectable hepatocellular carcinoma patients: preliminary results of a phase II study. *Oncology* 1995, **52**(6):487
63. Tetef M, Doroshow J, Akman S, et al.: 5-FU and high dose calcium leucovorin for hepatocellular carcinoma a phase II trial. *Cancer Invest* 1995, **13**(5):460-463
64. Boige V, Raoul JL, Pignon JP, et al.: Multicentre phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in patient with advanced hepatocellular carcinoma: FFCD 03-03 trial. *Br Cancer* 2007, **97**(7):862-867
65. Louafi S, Boige V, Ducreux M, et al.: Gemcitabine plus Oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a phase II study. *Cancer* 2007, **109**(7): 1384-1390
66. Qin S, Bai Y, Yu L, et al.: Phase III study of oxaliplatin plus 5-fluorouracil /leucovorine (FOLFOX 4) versus doxorubicin as palliative systemic chemotherapy in advanced HCC. *J Clin Oncol* 2010, **28**: 303-309
67. Cabrera R, Nelson DR.: The management of hepatocellular carcinoma. *Alinmet Pharmacol Ther* 2009, **31**: 461-476
68. Liu L, Cao Y, Chen C, et al.: Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5. *Cancer Res* 2006, **66**: 11851-11858
69. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al.: SHARP Investigators Study group (2008) Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008, **359**: 378-390

70. Wilhelm SM, Adnane L, Newell P, et al.: Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Mol Cancer Ther* 2008, **7**(10):3129-3140

71. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al.: Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006, **24**(26): 4293-4300.

72. Abou-Alfa GK, Amadori D, Santori D, et al.: Safety and Efficacy of Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma and Child –Pugh A versus Child Pugh B cirrhosis. *Gastrointest Cancer Res* 2011, **4**(2): 40-44

73. Reichle A, Vogt T, Mayer S, et al.: Targeted combined anti- inflammatory and angiostatic therapy in advanced melanoma: a randomized phase II trial. *Melanoma Res* 2007, **17**(6): 360-364

74. Coras B, Hafner C, Reichle A, et al.: Antiangiogenic therapy with pioglitazone, rofecoxib, and trofosfamide in a patient with endemic Kaposi sarcoma. *Arch Dermatol* 2004, **140**(12): 1504-1507

75. Vogt T, Hafner C, Reichle A, et al.: Antiangiogenetic therapy with pioglitazone, rofecoxib and metronomic trofosfamide in patients with advanced malignant vascular tumors. *Cancer* 2003, **98**(10): 2251-2256

76. Linderholm B, Grankvist K, Wilking N, et al.: Correlation of vascular endothelial growth factor content with recurrences, survival, and first relapse site in primary node positive breast carcinoma after adjuvant treatment. *J Clin Oncol.* 2000, **18**(7): 1423-1431

77. Decaussin M, Sartelet H, Robert C, et al.: Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its two receptors (VEGF R1 Flt1 and VEGF R2 Flk1/KDR) in non small cell lung carcinomas (NSCLCs): correlation with angiogenesis and survival. *J Pathol* 1999, **188**(4): 369-377

78. Aguayo A, Estey E, Kantarjian H, et al.: Cellular vascular endothelial growth factor is a predictor of outcome in patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1999, **94**(11): 3717-3721

79. Dvorak HF: Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol.* 2002, **20**(21): 4368-4380

80. Saito H, Tsujitani S, Ikeguchi M, et.al.: Relationship between the expression of vascular endothelial growth factor and the density of dendritic cells in gastric adenocarcinoma tissue. *Br J Cancer* 1998, **78**(12): 1573-1577

81. Ohm JE, Shurin MR, Esche C, et al.: Effect of vascular endothelial growth factor and FLT3 ligand on dendritic cell generation in vivo. *J Immunol* 1999, **163**(6): 3260-3268

82. Gabrilovich D, Ishida T, Oyama T, et al.: Vascular endothelial growth factor inhibits the development of dendritic cells and dramatically affects the differentiation of multiple hematopoietic lineages in vivo. *Blood.* 1998, **92**(11): 4150-4166

83. Kern MA, Schubert D, Sadi D, et al.: Proapoptotic and antiproliferative potential of selective cyclooxygenase 2 inhibitors in human liver tumor cells. *Hepatology* 2002, **36**(4): 885-894

84. Malka D, Pacault V, Pacere D, et al.: Antitumoral effect of celecoxib in hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2005, **23**(21): 4805-4806

85. Bassiouny AR, Zaky A, Neenaa HM, et al.: Synergistic effect of celecoxib on 5- fluorouracil- induced apoptosis in hepatocellular carcinoma patients. *Ann Hepatol* 2010, **9**(4): 410-418

86. Wu T, Han C, Lu W, et al.: Cyclooxygenase 2 in hepatocellular carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2006, **31**(1): 28-44

87. Song HJ, Kim JS, Han CH, et al.: A case of complete regression of hepatocellular carcinoma during administration of COX 2 Inhibitor. Korean J Hepatol 2006, **12**(3): 449-454

88. Cheng J, Imanishi H, Amuro H, et al.: Ns-398, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor inhibits cell growth and induced cell cycle arrest in human hepatocellular carcinoma cell lines. Int J Cancer 2002, **99**: 755-761

89. Fodera D, D'Alessandro N, Cusimano A, et al.: Induction of apoptosis and inhibition of cell growth in human hepatocellular carcinoma cell lines. Cancer Sci 2004, **95**: 666-673

90. Cervello M, Monalto G.: Cyclooxygenases in hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2006, **12**(32): 5113-5121

91. Vioxx: an unequal partnership between safety and efficacy. Lancet. 2004, **364**(9442): 1287-1288

92. Yu J, Qiao L, Zimmermann L, et al.: Troglitazone inhibits tumor growth in hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo. Hepatology 2006, **43**(1): 134-143

93. Guo YT, Ieng XS, Li T, et al.: Peroxisome proliferator- activated receptor γ ligands suppress liver carcinogenesis induced by diethylnitrosamine in rats. World J Gastroenterol 2004, **10**(23): 3419-3423

94. Borbath I, Leclercq I, Moulin P, et al.: The PPAR- γ agonist pioglitazone inhibits early neoplastic occurrence in the rat liver. Eur J Cancer 2007, **43**(11): 1755-1763

95. Reigner B, Blesch K, Weidekamm E: Clinical pharmacokinetics of capecitabine. Clin Pharmacokinet. 2001, **40**(2): 85-104

96. Miwa M, Ura M, Nishida M, et al.: Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur J Cancer* 1998, **34**(8): 1274-1281

97. Van Cutsem E, Findlay M, Osterwalder B, et al.: Capecitabine, an oral fluoropyrimidine carbamate with substantial activity in advanced colorectal cancer: results of a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2000, **18**(6): 1337-1345

98. Farrag A, Brandi J, Rosa L, et al.: Efficacy and toxicity of metronomic capecitabine in advanced hepatocellular carcinoma. *J of Hepatology* 2012, **56**:389-548

99. Common Toxicity Criteria Manual, Version 2.0, National Cancer Institut 1999, ccop.cancer.gov

100. Kinoshita A, Onoda H, Imai L, et al.: The Addition of C-Reactive Protein to Validated Staging Systems Improves Their Prognostic Ability in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Oncology* 2014, **86**:308-317

101. Reichle A., Grassinger J, Bross K, et al.: C- reactive Protein in patients with Metastatic clear cell renal carcinoma: an important biomarker for tumor-associated inflammation. *Biomarker Insights* 2006, **2**: 87-98

102. Reichle A, Vogt T: A therapeutic target for tumor therapy. *Cancer microenvironment* 2008, **1**:159-170

103. Greten TF, Manns MP, Korangy F, et al: Immunotherapy of HCC. *Rev Recent Clin Trials* 2008, **3**(1): 31-39

104. Gottfried E, Kreutz M, Mackensen A, et al: Tumor metabolism as modulator of immune response and tumor progression. *Seminars in Cancer Biology* 2012, **22**: 335-341

105. Lord R, Suddle A, Ross PJ, et al.: Emerging strategies in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: the role of targeted therapies. *Int J Clin Pract* 2011, **65**(2): 182-188

106. Bottoni P, Giardina B, Martorana GE, et al.: A two- dimensional electrophoretic preliminary approach to human hepatocarcinoma differentiation induced by PPAR-agonists. *J Cell Mol Med* 2005, **9**(2): 462-467

107. Tang T, Poon R, lau C, el al.: Tumor cyclooxygenase-2 levels correlate with tumor invasiveness in human hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology* 2005, **11**(13): 1896-1902

108. Cheng J, Nakamura H, Imanishi H, et al.: Peroxisome proliferator-activated receptor γ ligands, 15- desoxy- Δ 12,14-prostagalndin J2, and ciglitazone, induce growth inhibition and cell cycle arrest in hepatic oval cells: *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2004, **322**: 458-464

109. Chi-Mang T, Tung-Ping P: The significance of cyclooxygenase -2 Expression in human hepatocellular carcinoma *Biomed Pharmacotherapy* 2005, **59** (Suppl 2): 311-316

110. D'Alpino R, Renouf D, Gill S, et al.: Relationship of ethnicity and overall survival in patients treated with sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Oncol* 2014, **5**(4): 259-264

111. Welker M-W, Trojan J: Antiangiogenic treatment in hepatocellular carcinoma: the balance of efficacy and safety. *Cancer management and Research* 2013, **5**: 337-347

112. Sansonno D, Lauletta G, Russi S, et al.: Transarterial Chemoembolization plus Sorafenib: A sequential Therapeutic Scheme for HCV- Related

- Intermediate- Stage hepatocellular Carcinoma: A Radomized Clinical Trial. Liver Cancer 2013, **2**(3-4):345-364
113. Qu X, Chen C, Wang J: The efficacy of TACE combined sorafenib in advanced stages hepatocellular carcinoma. BMC Cancer 2012, **12**: 263
114. Brandi G, de Rosa A, Agostini V, et al.: Metronomic Capecitabine in advanced hepatocellular carcinoma patients: A Phase II Study. The Oncologist 2013, **18**: 1256-1257
115. Wu T, : Cyclooxygenase-2 in hepatocellular carcinoma. Cancer Treatment Rev 2006, **32**(1): 28-44.
116. Rahman MA, Kohno H, Nagasue N: COX- 2 a target for preventing hepatic carcinoma. Expert Opin Ther Targets 2002, **6**(4): 483-490
117. Cheng AS, Chan HL: Cyclooxygenase-2 pathway correlates with vascular endothelial growth factor expression and tumor angiogenesis in hepatitis B virus- associates hepatocellular carcinoma. Int J Oncol 2004, **24**(4): 853-860
118. Zhang L, Hu P, Chen X, et al.: Transarterial Chemoembolization (TACE) plus Sorafenib versus TACE for Intermediate or Advanced Stage Hepatocellular Carcinoma: A Meta- Analysis. PloS One 2014, **9**(6):e100305
119. Bai W, Wang Y, Zhao Yet al.: Sorafenib in combination with transarterial chemoembolization improves the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A propensity score matching study. Journal of Digestive Disease 2013, **14**: 181-190
120. Yang M, Yuan J, Ming B, et al.: Transarterial chemoembolization combined with sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta- analysis. Mol Biol Rep 2014, **41**(10): 6512-82

121. Meyer S, Vogt T, Reichle A: Cyclooxygenase 2 and Peroxisome Proliferator- Activated Receptor Gamma are stage- dependent prognostic markers of malignant melanoma. PPAR Research 2009, 848645

122. Wang X, Ren H, Zhao T, et al.: Stem cell factor is a novel independent prognostic biomarker for hepatocellular carcinoma after curative resection Carcinogenesis 2014, **100**(00): 1-8

123. Zhu J, Sun QK, Wang W, et al.: High-level expression of HOBOX13 is closely associated with tumor angiogenesis and poor prognosis of hepatocellular carcinoma. Int J Clin Exp Pathol 2014, **7**(6): 2925-2933

124. Kwee S, Hernandez B, Chan O, et al.: Choline Kinase alpha and Hexokinase-2 Protein Expression in HCC: Association with survival. Plos One **7**(10):e46591

125. Ying X, Zhao Y, Wang JL, et al.: Serum anti- osteopontin autoantibody as a novel diagnostic and prognostic biomarker in patients with HCC. Oncol Rep 2014, **32**(4): 1550-1556

126. Cheng J, Wang W, Zhang Y, et al.: Prognostic role of pre- Treatment Serum AFP L3% in HCC: Systemic Review and Metaanalysis. Plos One 2014, **9**(1):e87011

127. Imai N, Kinoshita A, Onoda H, et al.: Persistent elevated C-reactive protein after treatment is an independent marker of a poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. Clin Transl Oncol 2013, **7**: 575-581

128. Cheng A, Kang Y, Lin D, et al.: Phase III trial of sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2011, **29**(Suppl): 4000

129. Cainap C, Qin S, Huan WT, et al.: Phase III trial of linifanib versus sorafenib in advanced HCC. J Clin Oncol 2013, **31**(Suppl): 249

130. Zhu AX, Rosmorduc O, Evans J, et al.: SEARCH: A phase III, randomized, double blind, placebo controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with HCC. *Ann Oncol.* 2012, **23**(Suppl): LBA2

131. Llovet JM, Decaens T, Raoul JL, et al.: Brivanib versus Placebo in patients with advanced HCC who failed or were intolerant to sorafenib: results from the phase 3 BRISK-FL Study. *Hepatology* 2012, **56**(Suppl): 1519-1520

132. S3 Leitlinie Onkologie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, AWMF Mai 2013, Version 1.0 AWMF Registernummer 032/053OL

133. El- Khoureiry AB, Melero I, Crocenzi TS, et al.: Phase I/II safety and antitumor activity of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2015, **33**: LBA101

134. Tas F, Duranyilidiz D, Soyuncu HO, et al.: Effect of maximum-tolerated doses and low-dose metronomic chemotherapy on serum vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 levels in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008, **61**(5):721-725

135. Pfister J, Reichle A, Grassinger J.: Targeting a Hallmark of Cancer: Simultaneous Inflammation and Tumor Control for Palliative Care in Metastatic Cancer. Reichle A (ed) *Evolution-adjusted Tumor Pathophysiology*. Springer, Berlin 2013, 397-415

136. McCarty MF, Barroso-Aranda J, Contreras F.: PPAR gamma Agonists can be expected to potentiate the efficacy of metronomic chemotherapy through CD36 up-regulation. *Med Hypotheses* 2008, **70**(2):419-423

137. Hart C, Voglhuber M, Wolff D, et al.: Anoikis: Communicative Reprogramming of Tumor Systems - for Rescuing from Chemorefractory Neoplasia. *Cancer Microenvironment* 2015, **8**:75-92

138. Gottfried E, Rogenhofer S, Reichle A, et al.: Pioglitazone modulates tumor cell metabolism and proliferation in multicellular tumor spheroids. From molecular to modular tumor therapy, Springer, Berlin 2010, 117-126
139. Yang Z, Ye P, Xu Q, et al.: Elevation of serum GGT and LDH levels, together with higher BCLC staging are associated with poor overall survival form hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis. Discov Med. 2015; **19**(107):409-418
140. Abdel- Rahman o, Abdel- Wahab M, Shaker M, et al.: Sorafenib versus capecitabine in the management of advanced hepatocellular carcinoma. Med Oncol 2013, **30**(3): 655
141. Simkens LH, van Tinteren H, May A, et al.: Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch ColorectalCancer Group. Lancet 2015, **389**(9980): 1843-1852
142. Thomas S, Schelker R, Klobuch S, et al.: Biomodulatory therapy induces complete molecular remission in chemorefractory acute myeloid leukemia. Haematologia 2015, **100**(1):e4-e6
143. Kerbel RS, Grothey A: Gastrointestinal Cancer: Rationale for metronomic chemotherapy in phase III trials. Nat Rev Clin Oncol 2015, **12**(6):313-314
144. SarazinC, Berg T, Buggisch P, et al.: Aktuelle Empfehlungen zur Therapie der chronischen Hepatitis C, S3 guideline hep. C addendum. Z. Gastroenterol 2015. **53**: 320-334

8.2 Abbildungsverzeichnis

1. Altersstandardisierte Inzidenz des HCC pro 100000 [8]
2. Alter und Geschlechtsgetrennte Prävalenz der Leberzirrhose bei HCC [23]
3. Flussdiagramm zum standardisiertem Vorgehen bei fortgeschrittenem HCC [27]
4. Therapieentscheidung nach Stadien Child-Pugh Einteilung A-C [27]
5. Angriffspunkte des Sorafenib [70]
6. Dosierschema der Studienmedikation
7. Kaplan- Meier- Plot zum progressionsfreien Überleben in Monaten der Stichprobe A (n=38)
8. Kaplan- Meier- Plot zum progressionsfreien Überleben in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer
9. Kaplan-Meier- Plot zum Gesamtüberleben der Stichprobe B (n=30)
10. Kaplan-Meier- Plot zum Einfluss einer vorhergehenden Operation auf das Gesamtüberleben der Stichprobe B (n=30)
11. Kaplan-Meier- Plot zum Einfluss einer vorhergehenden Operation auf das Gesamtüberleben der Stichprobe C (n=21)
12. Kaplan-Meier- Plot zum Gesamtüberleben abhängig von der Behandlungsdauer
13. Kaplan- Meier- Plot zum Gesamtüberleben der Gruppe mit einer Behandlungsdauer bis 20 Wochen in Abhängigkeit einer vorausgehenden Operation
14. Kaplan- Meier-Plot zum Einfluss der Leberzirrhose auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit einer Therapiedauer bis 20 Wochen
15. Kaplan- Meier- Plot Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom ECOG- Status bei Beginn der Therapie
16. Kaplan- Meier-Plot zum Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Clip-Score, Stichprobe A in zwei Gruppen geteilt

17. Kaplan- Meier Plot zur Stichprobe A - CRP /Gesamtüberleben
18. Kaplan- Meier- Plot zum Gesamtüberleben abhängig von CRP-Verlaufswerten unter Therapie
19. Kaplan- Meier- Plot zum Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom AFP
20. Kaplan-Meier- Plot zu den AFP-Verlaufswerte in Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben
21. Kaplan- Meier- Plot zum Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom LDH
22. Kaplan- Meier- Plot zum progressionsfreien Überleben in Abhängigkeit von LDH- Ausgangswert

8.3 Tabellen Verzeichnis

1. Inzidenzraten des HCC nach Risikogebieten [8]
2. Klassifizierung der Leberzirrhose nach Child- Pugh [29]
3. 1-Jahressüberleben in % nach Child-Pugh Klassifikation
4. Histologische Einteilung der Leberneoplasien
5. TMN Klassifikation bei HCC [4]
6. TMN Klassifikation bei HCC [4]
7. UICC Stadieneinteilung [5]
8. Stadieneinteilung nach Okuda, 1-Jahressüberleben in % [28]
9. Einteilung des HCC nach dem CLIP Score [6]
10. CLIP Score und medianes Überleben in Monaten bei HCC [6]
11. BCLC Klassifikation [39]
12. ECOG Performance Status [39]
13. Laufende Studien mit Target Therapie im HCC [67]
14. Berechnung der Capecitabin- Dosierung nach m^2 Körperoberfläche
15. Schematische Darstellung über Dosisreduktion und Therapieverzögerungen für Capecitabin
16. Untersuchungsplan bei antiangiogenetischer Therapie des HCC
17. Beispiele für unerwünschte Ereignisse
18. Klassifikationsmerkmale der Nebenwirkung nach WHO
19. Patientencharakteristika
20. Ursachen einer Behandlungsdauer unter 6 Wochen
21. Ursachen der Dosisreduktion der aus Stichprobe C fallenden Patienten
22. Auflistung der Nebenwirkungen und der therapieassoziierte Toxizitäten
23. Überblick über schwere unerwünschte Ereignisse (SAE)
24. Best case Patienten
25. Merkmale der analog gemeldeten Patientengruppe
26. SAE in der analog gemeldeten Gruppe

27. Stichprobe A- C: medianes Progressions- Freies Überleben mit 95% Konfidenzintervall
28. Variablen welche noch hinsichtlich einer Korrelation mit dem Progressionsfreien Überleben getestet wurden
29. Zusammenfassung Stichprobe A- C Gesamtüberleben in Monaten
30. Tabelle zum medianen Gesamtüberleben mit und ohne vorangegangener Operation der Stichproben A- C
31. Tumorgrößen bei Therapiestart korrelieren mit dem medianen Gesamtüberleben in den einzelnen Subpopulationen
32. Einfluss einer vorangegangenen Operation auf das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer
33. Getestete Variable ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben
34. Korrelationen der Einzelscoresysteme untereinander im zweiseitigen Test nach Pearson
35. Getestete Scoresysteme ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben
36. Startwerte der Laborparameter CRP, LDH und AFP
37. Laborparameter unter laufender Therapie, CRP, LDH und AFP
38. Stichprobe B und Sharp- Studie Auflistung der Nebenwirkungen nach WHO Grad, Mehrfachnennungen möglich wenn eine Nebenwirkung bei einem Patienten mit Unterbrechungen mehrmals aufgetreten ist
39. Antiangiogenetische Therapien im Vergleich zu VAX bzgl des Gesamtüberlebens
40. Chemotherapeutika bei HCC
41. BCLC- Score Verteilung der Stichprobe A (n=38)

8.4 Abkürzungsverzeichnis

AZ	Allgemeinzustand
AAX	Actos/Arcoxia/Xeloda entspricht VAX
AP	alkalische Phosphatase
bds.	beidseits
bFGF	basic fibroblast growth factor
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CI	Konfidenzintervalle
CKA	Choline Kinase alpha
COX	Cyclooxygenase
CR	complete remission = Komplette Remission der Erkrankung
CRF	Case Report Form = Dokumentationsbogen
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTC	Common Toxicity Criteria
d.h.	das heißt
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
5-FU	5-Fluorouracil
g	Gramm
GOT	Glutamat- Oxalacetat Transaminase
GPT	Glutamat- Pyruvat- Transaminase

GGT / γ GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HCC	hepatozelluläres Karzinom
Hb	Hämoglobin
HFS	Hand-Fuß-Syndrom
Hk	Hämatokrit
Hkt	Hämatokrit
H2K	Hexokinase 2
Hox B13	Homeobox B13
IE	Internationale Einheiten
IL-2	Interleukin-2
ITT	Intent-to-treat-Stichprobe
kg	Kilogramm
KH	Krankenhaus
LDH	Lactatdehydrogenase
m	Meter
MDR	multi-drug-resistance
mg	Milligramm
mind.	Mindestens
Mon.	Monate
MRT	Magnetresonanztomographie / Kernspin-Tomographie
MTD	maximal tolerierte Dosis
mTOR	mammalian target of rapamycin
NASH	Nicht alkoholische Steato hepatitis

n	Anzahl
Na ⁺	Natrium
NC	no change \triangleq SD
NF-kappaB	nuclear factor kappa B
Nr.	Nummer
nzb	nicht zu beurteilen
OS	overall survival = Gesamtüberleben
OP	Operation
OPN	Osteopontin
PD	progressive disease = progrediente Erkrankung
PD1- Inhibitoren	programmed cell death protein 1 Inhibitoren
PDGF	platelet-derived growth factor
PDGFR	platelet-derived growth factor receptor
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	progression free survival \triangleq PFÜ
PFÜ	progressionsfreies Überleben \triangleq PFS
pH	potentia Hydrogenii = Maß für die saure oder alkalische Reaktion einer wässrigen Lösung
PP	Per-Protokoll-Stichprobe
PPAR- γ	peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, Thiazolidindione, Glitazone
PR	Partielle Remission der Erkrankung
Raf	rapidly growing fibrosarcoma oder rat fibrosarcoma
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

SCF	Stem cell factor
SAE	severe adverse effect = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
s.c.	subcutan / subkutan
SD	stable disease = stabile Erkrankung \triangleq NC
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
TGF- α	transforming growth factor alpha
u.a.	unter anderem
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
v.a.	vor allem
VAX	Vioxx, Actos, Xeloda entspricht AAX
VEGF	vascular endothelial growth factor
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor
vs.	versus
WHO	World Health Organization (Welt-Gesundheits-Organisation)
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

8.5 SAE Bogen

Bericht über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)	Meldung an Appendix G Herrn Prof. Dr. med. A Reichle			
(Bitte ankreuzen) <input type="checkbox"/> Stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung <input type="checkbox"/> lebensbedrohlich <input type="checkbox"/> letal <input type="checkbox"/> Behinderung oder Missbildung	Klinik der Universität Regensburg Med. Klinik I, Abt. Hämatologie/Onkologie Franz-Josef-Strauß-Allee 11 93053 Regensburg Tel. 0941/9445540 Fax 0941/9445543			
I. PATIENTENDATEN				
Initialen	Geburtsdatum	Geschlecht	Größe ____ cm	Tätigkeit
_____ Vor- Nachname	____ ____ ____ Tag Monat Jahr	<input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich	Gewicht ____ kg	
Pat. Nr.: Name der Studie/AWB:				
II. UNERWÜNSCHTES EREIGNIS				
SAE (Symptome, klinisches Bild, Lokalisation, Labor- und Messwerte, Vorwerte, Diagnostik)				Auftreten des SAE (Datum)
<div style="margin-top: 100px;"> lebensbedrohlich: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein </div> <div style="margin-top: 20px;"> Dauer, Therapie und Verlauf des SAE </div> <div style="margin-top: 100px;"> Krankenhausaufenthalt erforderlich oder verlängert: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein </div>				
Ausgang der SAE: <input type="checkbox"/> wiederhergestellt <input type="checkbox"/> noch nicht wiederhergestellt <input type="checkbox"/> bleibende Schäden <input type="checkbox"/> Exitus, Datum <input type="checkbox"/> nicht bekannt				
III. VERDÄCHTIGE PRÄPARATE				

Verdächtige Präparate (incl. Oberbegriff)	Tagesdosis	Applika- tionsart und -ort	Therapiedaten (von/bis)	Indikation
1.				
2.				
3.				
4.				
Vermuteter Zusammenhang mit Arzneimittel Nr.: 1 2 3 4 Beurteilung des Kausalzusammenhanges: <input type="checkbox"/> gesichert <input type="checkbox"/> wahrscheinlich <input type="checkbox"/> möglich <input type="checkbox"/> unwahrscheinlich <input type="checkbox"/> un beurteilt <input type="checkbox"/> kein Zusammenhang				
Abklingen der Reaktion nach Absetzen des Medikamentes/der Medikamente? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> unbekannt		Wiedereintreten der Reaktion nach erneuter Gabe <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> unbekannt		
IV. BEGLEITMEDIKAMENTE, VORGESCHICHTE, WEITERE DATEN				
Begleitmedikamente mit Applikationsdaten (excl. Medikamente zur Behandlung der Nebenwirkung)				
Anamnese/weitere Erläuterungen (z.B. Allergien, Schwangerschaft), Begleiterkrankungen				Allergien: <input type="checkbox"/> Alkohol: <input type="checkbox"/> Nikotin: <input type="checkbox"/> Implantate: <input type="checkbox"/>
Arzt/Apotheker		Telefon		Adresse/Stempel
Datum/Unterschrift				
Meldung an weitere Stellen: <input type="checkbox"/> BfArM <input type="checkbox"/> Andere Stellen: <input type="checkbox"/> Arzneimittelkommission				

Falls der Platz nicht ausreicht, bitte formlose Bögen hinzufügen!

8.6 Aktivitätsindex zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit nach WHO bzw. Karnofskyindex

Grad nach WHO (Zubrod, ECOG, AJCC)		Index	nach Karnofsky
0	Normale körperliche Aktivität; keine besondere Pflege erforderlich	100 %	Normale Aktivität; keine Beschwerden; keine manifeste Tumorerkrankung
		90 %	Normale Leistungsfähigkeit; minimale Krankheitssymptome
1	Gering eingeschränkte körperliche Aktivität; leichte Arbeit möglich; nicht bettlägerig	80 %	Normale Aktivität nur mit Anstrengung; geringe Krankheitssymptome
		70 %	Unfähig zu normaler Aktivität oder Arbeit; versorgt sich selbständig
2	Arbeitsunfähig; meist selbständige Lebensführung; Pflege und Unterstützung notwendig; weniger als 50 % bettlägerig	60 %	Gelegentliche Unterstützung notwendig, aber noch weitgehende Selbstversorgung möglich
		50 %	Ständige Unterstützung und Pflege, häufige ärztliche Hilfe notwendig
3	Keine Selbstversorgung möglich; kontinuierliche Pflege oder Hospitalisierung erforderlich; mehr als 50 % der Tageszeit bettlägerig	40 %	Überwiegend bettlägerig; spezielle Pflege erforderlich
		30 %	Dauernd bettlägerig; geschulte Pflege notwendig
4	100 % krankheitsbedingt bettlägerig	20 %	Schwerkrank; Hospitalisierung notwendig; aktive supportive Therapie erforderlich
		10 %	Moribund

8.7 Fachinformation Actos®

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Actos® 30 mg Tabletten



zon bei Patienten unter Metformin (relative Reduktion des Hämoglobins um 3–4 % und des Hämokrits um 3,6–4,1 %) und zu einem geringeren Ausmaß auch bei Patienten unter Sulfonylharnstoff und Insulin (relative Reduktion des Hämoglobins um 1–2 % und des Hämokrits um 1–3,2 %) beobachtet.

Hypoglykämie:

Als Folge der erhöhten Insulinsensitivität besteht bei Patienten, die Pioglitazon als orale Zweifach- oder Dreifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff oder als Zweifach-Kombinationstherapie mit Insulin erhalten, das Risiko einer dosisabhängigen Hypoglykämie. Eine Reduzierung der Dosierung des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins kann erforderlich sein.

Augenerkrankungen:

Nach der Markteinführung wurde unter der Behandlung mit Thiazolidindionen, einschließlich Pioglitazon, über ein Auftreten oder eine Verschlechterung eines diabetischen Makulaödems mit einer Verminderung der Sehschärfe berichtet. Bei vielen dieser Patienten traten gleichzeitig periphere Ödeme auf. Es ist unklar, ob es zwischen der Einnahme von Pioglitazon und dem Auftreten von Makulaödem einen direkten Zusammenhang gibt, aber verordnende Ärzte sollten sich der Möglichkeit eines Makulaödems bewusst sein, wenn Patienten über Störungen der Sehschärfe berichten; eine geeignete ophthalmologische Abklärung sollte in Betracht gezogen werden.

Weiteres:

In einer zusammenfassenden Analyse von Meldungen unerwünschter Ereignisse hinsichtlich Knochenbrüchen aus randomisierten, kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien über einen Zeitraum von bis zu 3,5 Jahren mit mehr als 8.100 Patienten, die mit Pioglitazon behandelt wurden und von über 7.400 Patienten, die Vergleichsmedikation erhielten, zeigte sich eine erhöhte Inzidenz von Knochenbrüchen bei Frauen.

Frakturen wurden bei 2,6 % der Frauen beobachtet, die Pioglitazon einnahmen, verglichen mit 1,7 % bei Frauen, die mit einer Vergleichsmedikation behandelt wurden. Bei Männern wurde unter Therapie mit Pioglitazon keine erhöhte Frakturrate ermittelt (1,3 % bei Männern, die mit Pioglitazon behandelt wurden versus 1,5 % bei Einnahme einer Vergleichsmedikation).

Die errechnete Fraktur-Inzidenz betrug 1,9 Frakturen pro 100 Patientenjahre bei den mit Pioglitazon behandelten Frauen und 1,1 Frakturen pro 100 Patientenjahre bei Frauen, die mit einer Vergleichsmedikation behandelt wurden. Daraus ergibt sich ein erhöhtes zusätzliches Frakturrisiko von 0,8 Frakturen pro 100 Patientenjahre bei Frauen unter Pioglitazon.

In der PROactive-Studie, einer Studie über 3,5 Jahre zur Untersuchung von kardiovaskulären Ereignissen, traten Frakturen bei 44/870 (5,1 %) 1,0 Frakturen pro 100 Patientenjahre) der mit Pioglitazon behandelten Patientinnen auf, verglichen mit 23/905 (2,5 %) 0,5 Frakturen pro 100 Patientenjahre) bei Patientinnen, die mit einer Vergleichsmedika-

tion behandelt wurden. Bei Männern wurde unter Therapie mit Pioglitazon keine erhöhte Frakturrate ermittelt (1,7 % bei Männern, die mit Pioglitazon behandelt wurden versus 2,1 % bei Einnahme einer Vergleichsmedikation).

Bei der Langzeittherapie mit Pioglitazon sollte bei Frauen das Frakturrisiko berücksichtigt werden.

Durch die verbesserte Insulinwirkung kann die Behandlung mit Pioglitazon bei Patientinnen mit polyzystischem Ovarialsyndrom zum Wiedereinsetzen der Ovulation führen. Bei diesen Patientinnen besteht die Möglichkeit einer Schwangerschaft. Die Patientinnen sollten sich der Möglichkeit einer Schwangerschaft bewusst sein, und falls eine Patientin eine Schwangerschaft wünscht oder diese eintritt, ist die Behandlung abzusetzen (siehe Abschnitt 4.6).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Cytochrom P450 2C8-Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil) oder -Induktoren (z. B. Rifampicin) sollte Pioglitazon mit Vorsicht angewendet werden. Die Blutzuckereinstellung sollte engmaschig kontrolliert werden. Eine Anpassung der Dosierung von Pioglitazon innerhalb der Dosierungsempfehlung oder eine Änderung der Diabetesbehandlung sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Actos-Tabletten enthalten Lactose-Monohydrat und sollten deshalb nicht von Patienten mit seltener hereditärer Galactose-Intoleranz, Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption eingenommen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Untersuchung der Wechselwirkungen haben gezeigt, dass Pioglitazon keine relevanten Wirkungen auf die Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Digoxin, Warfarin, Phenprocoumon und Metformin ausübt. Eine gleichzeitige Anwendung von Pioglitazon und Sulfonylharnstoffen scheint keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik des Sulfonylharnstoffes zu haben. In Humanstudien fanden sich keinerlei Hinweise auf eine Induktion des hauptsächlich induzierbaren Cytochroms P450, 1A, 2C8/9 und 3A4. *In vitro*-Studien zeigten keine Hemmung von Cytochrom P450-Subtypen. Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die von diesen Enzymen metabolisiert werden, z. B. orale Kontrazeptiva, Cyclosporin, Calciumkanalblocker und HMGCoA-Reduktasehemmer sind nicht zu erwarten.

Die gleichzeitige Anwendung von Pioglitazon mit Gemfibrozil (einem Cytochrom P450 2C8-Inhibitor) resultierte in einer Erhöhung der AUC von Pioglitazon um das 3-fache. Wegen des möglicherweise erhöhten Risikos dosisabhängiger Nebenwirkungen kann eine Verringerung der Pioglitazondosierung erforderlich sein, wenn Gemfibrozil gleichzeitig verabreicht wird. Eine engmaschige Blutzuckerkontrolle sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Pioglitazon mit Rifampicin (einem Cytochrom P450 2C8-Induktor) resultierte in einer Senkung der AUC von Pioglitazon um 54 %. Eine Erhöhung der Pioglitazondosierung bei gleichzeitiger Gabe mit Rifampicin

kann erforderlich sein. Eine engmaschige Blutzuckerkontrolle sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Anwendung in der Schwangerschaft:

Es liegen keine ausreichenden Daten am Menschen vor, um die Sicherheit von Pioglitazon während der Schwangerschaft zu belegen. In tiereperimentellen Studien mit Pioglitazon wurde ein verzögertes Wachstum des Föten beobachtet. Dies ist darauf zurückzuführen, dass unter Behandlung mit Pioglitazon die in der Schwangerschaft entstehende Hyperinsulinämie und erhöhte Insulinresistenz des Muttertieres vermindert und dadurch die Verfügbarkeit der metabolischen Substrate für das fötale Wachstum verringert wird. Die Bedeutung dieses Wirkmechanismus für den Menschen ist unklar, so dass Pioglitazon in der Schwangerschaft nicht angewendet werden darf.

Anwendung in der Stillzeit:

Pioglitazon wurde in der Milch säugender Ratten nachgewiesen. Es ist nicht bekannt, ob Pioglitazon in die Muttermilch ausgeschieden wird. Daher darf Pioglitazon nicht in der Stillzeit angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Einflüsse auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Unerwünschte Wirkungen, die (mit > 0,5 %) häufiger als unter Placebo und in mehr als einem Einzelfall bei Patienten auftraten, die in Doppelblindstudien Pioglitazon erhielten, sind im Folgenden gemäß MedDRA-Terminologie nach Organsystemklassen und absoluter Häufigkeit aufgeführt. Die Inzidenzen sind definiert als: Sehr häufig > 1/10; häufig > 1/100, < 1/10; gelegentlich > 1/1000, < 1/100; selten > 1/10 000, < 1/1000; sehr selten < 1/10 000, Einzelfälle: unbekannt (aus vorliegenden Daten nicht schätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

PIOGLITAZON MONOTHERAPIE

Augenerkrankungen

Häufig: Sehstörungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Infektion der oberen Atemwege

Gelegentlich: Sinusitis

Untersuchungen

Häufig: Gewichtszunahme

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Hypästhesie

Gelegentlich: Schlaflosigkeit

PIOGLITAZON IN EINER KOMBINATIONSTHERAPIE MIT METFORMIN

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Anämie

Augenerkrankungen

Häufig: Sehstörungen

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS



Takeda Pharma

Actos® 30 mg Tabletten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Gelegentlich: Flatulenz

Untersuchungen
Häufig: Gewichtszunahme

Skelettmuskulatur- und Bindegeweberkrankungen
Häufig: Arthralgie

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Kopfschmerzen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Häufig: Hämaturie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Häufig: erektile Dysfunktion

PIOGLITAZON IN EINER KOMBINATIONSTHERAPIE MIT EINEM SULFONYLHARNSTOFF

Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths
Gelegentlich: Schwindel

Augenerkrankungen
Gelegentlich: Sehstörungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Flatulenz

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Gelegentlich: Müdigkeit

Untersuchungen
Häufig: Gewichtszunahme
Gelegentlich: erhöhte Lactatdehydrogenasewerte

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Gelegentlich: vermehrter Appetit, Hypoglykämie

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Benommenheit
Gelegentlich: Kopfschmerzen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Gelegentlich: Glykosurie, Proteinurie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Gelegentlich: Schwitzen

PIOGLITAZON IN EINER ORALEN DREIFACH-KOMBINATIONSTHERAPIE MIT METFORMIN UND SULFONYLHARNSTOFF

Untersuchungen
Häufig: Gewichtszunahme, Anstieg der Kreatininphosphokinase im Blut

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Sehr häufig: Hypoglykämie

Skelettmuskulatur- und Bindegeweberkrankungen
Häufig: Arthralgie

PIOGLITAZON IN EINER KOMBINATIONSTHERAPIE MIT INSULIN

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Häufig: Hypoglykämie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Sehr häufig: Ödeme

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Häufig: Bronchitis

Untersuchungen
Häufig: Gewichtszunahme

Skelettmuskulatur- und Bindegeweberkrankungen
Häufig: Rückenschmerzen, Arthralgie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Häufig: Atemnot

Kardiale Störungen
Häufig: Herzinsuffizienz

DATEN NACH MARKTEINFÜHRUNG

Augenerkrankungen:

Makulaödem: nicht bekannt

Ödeme traten bei 6–9 % der Patienten auf, die in kontrollierten, klinischen Studien über ein Jahr mit Pioglitazon behandelt wurden. Die Häufigkeiten von Ödemen in den Vergleichsgruppen (Sulfonylharnstoff, Metformin) betrugen 2–5 %. Die Ödeme waren in der Regel leicht bis mäßig ausgeprägt und machten für gewöhnlich keinen Therapieabbruch erforderlich.

In kontrollierten Studien versus Vergleichsmedikation betrug die mittlere Gewichtszunahme innerhalb eines Jahres unter Pioglitazon als Monotherapie 2–3 kg. Dies ist vergleichbar mit der Gewichtszunahme, die in der Vergleichsgruppe unter Sulfonylharnstoff beobachtet wurde. In Kombinationsstudien führte die Gabe von Pioglitazon zusätzlich zu Metformin zu einer mittleren Gewichtszunahme von 1,5 kg und von Pioglitazon zusätzlich zu Sulfonylharnstoff zu einer Gewichtszunahme von 2,8 kg innerhalb eines Jahres. In Vergleichsgruppen, in denen Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Metformin gegeben wurde, betrug die mittlere Gewichtszunahme 1,3 kg. Bei Gabe von Metformin zusätzlich zu Sulfonylharnstoff zeigte sich eine Gewichtsreduktion um 1,0 kg.

Sehstörungen wurden überwiegend im Frühstadium der Behandlung berichtet und sind eine Folge der Veränderungen der Blutzuckerwerte. Diese führen zu einer vorübergehenden Veränderung des Turgors und des Brechungsindex der Linse, wie sie auch bei anderen hypoglykämischen Wirkstoffen beobachtet werden.

In klinischen Studien mit Pioglitazon traten ALT-Anstiege über das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs hinaus gleich häufig auf wie unter Placebo, jedoch seltener als in Vergleichsgruppen unter Metformin oder Sulfonylharnstoff. Die mittleren Leberenzymwerte nahmen unter Behandlung mit Pioglitazon ab. Seltene Fälle erhöhter Leberenzymwerte und hepatozellulärer Dysfunktion sind nach Markteinführung aufgetreten. Obwohl in sehr seltenen Fällen ein tödlicher Ausgang berichtet wurde, konnte ein Kausalzusammenhang jedoch nicht nachgewiesen werden.

In kontrollierten klinischen Studien war die Häufigkeit von Berichten über Herzinsuffizienz unter der Therapie mit Pioglitazon gleich der in den Placebo-, Metformin- und Sulfonylharnstoff-Behandlungsgruppen, aber erhöht bei Anwendung im Rahmen

einer Kombinationstherapie mit Insulin. In einer Outcome-Studie bei Patienten mit vorbestehender fortgeschrittener makrovaskulärer Erkrankung war die Häufigkeit einer schweren Herzinsuffizienz unter Pioglitazon um 1,6 % höher als unter Placebo, wenn Pioglitazon bzw. Placebo zusätzlich zu einer Therapie gegeben wurde, die Insulin beinhaltete. Dies führte jedoch nicht zu einer Zunahme der Mortalität in dieser Studie. Seit der Markteinführung wurde selten über Herzinsuffizienz unter Pioglitazon berichtet, häufiger jedoch, wenn Pioglitazon in Kombination mit Insulin oder bei Patienten mit Herzinsuffizienz in der Anamnese angewendet wurde.

Es wurde eine zusammenfassende Analyse von Meldungen unerwünschter Ereignisse hinsichtlich Knochenbrüchen aus randomisierten, kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien über einen Zeitraum von bis zu 3,5 Jahren mit mehr als 8.100 Patienten in den mit Pioglitazon behandelten Gruppen und über 7.400 Patienten in den mit Vergleichsmedikation behandelten Gruppen durchgeführt. Bei Frauen, die Pioglitazon einnahmen, wurde eine höhere Frakturrate (2,6 %) beobachtet, verglichen mit 1,7 % bei Frauen, die mit einer Vergleichsmedikation behandelt wurden. Bei Männern wurde unter Therapie mit Pioglitazon keine erhöhte Frakturrate ermittelt (1,3 % bei Männern, die mit Pioglitazon behandelt wurden versus 1,5 % bei Einnahme einer Vergleichsmedikation).

In der über einen Zeitraum von 3,5 Jahren laufenden PROactive-Studie traten Frakturen bei 44/870 (5,1 %) der mit Pioglitazon behandelten Patientinnen auf, verglichen mit 23/905 (2,5 %) bei Patientinnen, die mit einer Vergleichsmedikation behandelt wurden. Bei Männern wurde unter Therapie mit Pioglitazon keine erhöhte Frakturrate ermittelt (1,7 % bei Männern, die mit Pioglitazon behandelt wurden versus 2,1 % bei Einnahme einer Vergleichsmedikation).

4.9 Überdosierung

Es gibt Patienten, die Pioglitazon in einer höheren als der empfohlenen Höchstdosis von 45 mg täglich eingenommen haben. Bei Einnahme der berichteten Höchstdosis von 120 mg/Tag über vier Tage, anschließend 180 mg/Tag über sieben Tage traten keine Symptome auf.

Eine Hypoglykämie kann in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin auftreten. Bei einer Überdosierung sind symptomatische und allgemein unterstützende Maßnahmen zu ergreifen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: orale blutzuckersenkende Arzneimittel
Thiazolidindione; ATC-Code: A10 BG 03.

Die Wirkungen von Pioglitazon werden wahrscheinlich über eine Verringerung der Insulinresistenz vermittelt. Pioglitazon scheint über eine Aktivierung spezifischer Kernrezeptoren (Peroxisome Proliferator activated Receptor- γ (PPAR- γ)) zu wirken, was im Tiermodell zu einer erhöhten Insulinsensi-

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Actos® 30 mg Tabletten



tivität von Leber-, Fett- und Skelettmuskelzellen führt. Es konnte gezeigt werden, dass Pioglitazon die Glucoseproduktion in der Leber reduziert und die periphere Glucoseverwertung im Falle einer Insulinresistenz steigert.

Die Nüchtern- und postprandiale Blutzuckerkontrolle von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wird verbessert. Diese verbesserte Blutzuckerkontrolle geht mit einer Senkung sowohl der Nüchtern- als auch der postprandialen Plasma-Insulinkonzentrationen einher.

Eine klinische Studie mit Pioglitazon versus Glizolid als Monotherapie wurde über zwei Jahre fortgeführt, um die Zeit bis zum Nachlassen des therapeutischen Effektes zu untersuchen (definiert als $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ nach den ersten 6 Behandlungsmonaten). Die Kaplan-Meier-Analyse zeigte unter Glizolid eine kürzere Zeitperiode bis zum Nachlassen der Wirksamkeit als unter Pioglitazon. Zum Zeitpunkt nach zwei Jahren nach Beginn der Therapie konnte eine Blutzuckerkontrolle (definiert als $HbA_{1c} < 8,0\%$) durch Pioglitazon bei 69 % der behandelten Patienten (gegenüber 50 % der Patienten unter Glizolid) aufrechterhalten werden.

In einer weiteren Studie über zwei Jahre wurden die Effekte einer Kombinationstherapie von Metformin mit jeweils Pioglitazon oder Glizolid untersucht. Die glykämische Kontrolle, gemessen als mittlere Änderung im Vergleich zu den HbA_{1c} -Ausgangswerten, war nach einem Jahr zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Während des zweiten Behandlungsjahres verschlechterten sich die HbA_{1c} -Werte unter Pioglitazon in geringerem Maße als unter Glizolid.

In einer placebokontrollierten Studie über 12 Monate, wurden Patienten, deren Blutzucker trotz dreimonatiger Optimierungsphase mit Insulin unzureichend eingestellt war, zu Pioglitazon oder Placebo randomisiert. Bei Patienten unter Pioglitazon reduzierte sich der mittlere HbA_{1c} -Wert um 0,45 %, verglichen mit den Patienten, die weiterhin nur Insulin erhielten; eine Reduzierung der Insulindosierung in der mit Pioglitazon behandelten Gruppe wurde beobachtet.

Die HOMA-Analyse zeigt, dass Pioglitazon sowohl die Betazellfunktion verbessert als auch die Insulinsensitivität erhöht. Klinische Studien über zwei Jahre haben die Aufrechterhaltung dieser Wirkung belegt. In klinischen Studien über 1 Jahr zeigte sich unter Pioglitazon durchgängig eine statistisch signifikante Abnahme des Albumin/Kreatinin-Quotienten im Vergleich zu den Ausgangswerten.

Die Wirkung von Pioglitazon (Monotherapie mit 45 mg versus Placebo) wurde in einer kleinen, auf 18 Wochen ausgelegten Untersuchung an Typ-2-Diabetikern geprüft. Die Einnahme von Pioglitazon war mit einer signifikanten Gewichtszunahme verbunden. Dabei nahm das viszerale Fettgewebe signifikant ab, während sich die Masse an extraabdominalem Fettgewebe vergrößerte. Vergleichbare Veränderungen der Körperfettverteilung unter Pioglitazon gingen mit einer Verbesserung der Insulinsensitivität einher. In den meisten klinischen Studien wurden im

Vergleich zu Placebo eine Reduktion der Gesamtplasma-Triglyceride und der freien Fettsäuren und ein Anstieg der HDL-Cholesterinspiegel sowie geringfügig, jedoch klinisch nicht signifikant erhöhte LDL-Cholesterinspiegel beobachtet.

In klinischen Studien über einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren reduzierte Pioglitazon im Vergleich zu Placebo, Metformin oder Glizolid die Gesamtplasmatriglyceride und die freien Fettsäuren und erhöhte die HDL-Cholesterinspiegel. Im Vergleich zu Placebo wurde unter Pioglitazon kein statistisch signifikanter Anstieg der LDL-Cholesterinspiegel festgestellt, während unter Metformin und Glizolid verminderte Werte beobachtet wurden.

In einer Studie über 20 Wochen reduzierte Pioglitazon nicht nur die Nüchtern-Triglyceride, sondern verbesserte darüber hinaus die postprandial erhöhten Triglyceridspiegel, dies sowohl über einen Effekt auf die Triglycerid-Absorption als auch auf die hepatische Triglycerid-Synthese. Diese Wirkungen waren unabhängig von den Pioglitazon-Effekten auf den Blutzuckerspiegel. Sie waren im Vergleich zu Glibendamid statistisch stärker ausgeprägt.

In der PROactive-Studie, einer kardiovaskulären Outcome-Studie, wurden 5238 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und vorbestehender fortgeschrittener makrovaskulärer Erkrankung in Gruppen randomisiert, die über einen Zeitraum von bis zu 3,5 Jahren zusätzlich zur bereits bestehenden antidiabetischen und kardiovaskulären Therapie entweder Pioglitazon oder Placebo erhielten. Die Studienpopulation hatte ein Durchschnittsalter von 62 Jahren; die durchschnittliche Dauer des Diabetes betrug 9,5 Jahre. Annähernd ein Drittel der Patienten erhielt Insulin in Kombination mit Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff. Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten bei den Patienten ein oder mehrere der folgenden Ereignisse aufgetreten sein: Myokardinfarkt, Schlaganfall, perkutane kardiäre Intervention oder koronararterieller Bypass, akutes Koronarsyndrom, koronare Herzkrankheit oder periphere arterielle Verschlusskrankheit. Fast die Hälfte der Patienten hatte bereits einen Myokardinfarkt und annähernd 20 % einen Schlaganfall erlitten. Etwa die Hälfte der Studienpopulation wies in der Anamnese mindestens zwei der kardiovaskulären Einschlusskriterien auf. Fast alle Patienten (95 %) erhielten kardiovaskuläre Medikation (Betablocker, ACE-Hemmer, Angiotensin II-Antagonisten, Calciumantagonisten, Nitrate, Diuretika, Aspirin, Statine, Fibrate).

Obwohl die Studie das Ziel hinsichtlich ihres primären Endpunktes verfehlte, welcher eine Kombination aus der Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt, Schlaganfall, akutem Koronarsyndrom, Beinamputation oberhalb des Knöchels, koronarer Revaskularisation und Revaskularisation der Beinarterien darstellte, legen die Ergebnisse nahe, dass mit der Einnahme von Pioglitazon keine kardiovaskulären Langzeitriskien verbunden sind. Die Häufigkeiten von Ödemen, Gewichtszunahme und Herzinsuffizienz waren jedoch erhöht. Es wurde kein Anstieg

der Mortalität aufgrund einer Herzinsuffizienz beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Nach oraler Anwendung wird Pioglitazon schnell resorbiert, wobei die Spitzenkonzentrationen an unverändertem Pioglitazon im Plasma in der Regel 2 Stunden nach Anwendung erreicht werden. Proportionale Anstiege der Plasmakonzentration wurden für Dosierungen im Bereich von 2–60 mg beobachtet. Der Steady-state wird 4–7 Tage nach Beginn der Einnahme erreicht. Eine wiederholte Anwendung führt nicht zur Akkumulation des Wirkstoffs oder seiner Metaboliten. Die Resorption wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Die absolute Bioverfügbarkeit ist > 80 %.

Verteilung:

Das geschätzte Verteilungsvolumen beim Menschen beträgt 0,25 l/kg.

Pioglitazon und alle aktiven Metaboliten liegen überwiegend an Plasmaproteine gebunden vor (> 99 %).

Metabolisierung:

Pioglitazon wird in der Leber durch Hydroxylierung der aliphatischen Methylengruppen umfassend metabolisiert. Dies geschieht hauptsächlich über das Cytochrom P450 2C8, jedoch können andere Isoformen zusätzlich in geringerem Maße beteiligt sein. Drei der sechs identifizierten Metaboliten sind aktiv (M-II, M-III und M-IV). Wenn Aktivität, Konzentration und Proteinbindung berücksichtigt werden, tragen Pioglitazon und der Metabolit M-III gleichermaßen zur Wirksamkeit bei. Auf dieser Basis entspricht der Beitrag von M-IV zur Wirksamkeit in etwa dem Dreifachen der Wirksamkeit von Pioglitazon, wohingegen die relative Wirksamkeit von M-II minimal ausgeprägt ist.

In Studien *in vitro* konnten keinerlei Hinweise auf eine Hemmung eines Subtyps von Cytochrom P450 durch Pioglitazon gefunden werden. Die wichtigsten induzierbaren P450 Isoenzyme beim Menschen, 1A, 2C8/9 und 3A4, werden nicht induziert.

In Interaktionsstudien konnte nachgewiesen werden, dass Pioglitazon keinen relevanten Effekt auf die Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Digoxin, Warfarin, Phenprocoumon und Metformin ausübt. Die gleichzeitige Anwendung von Pioglitazon mit Gemfibrozil (einem Cytochrom P450 2C8-Inhibitor) oder mit Rifampicin (einem Cytochrom P450 2C8-Induktor) erhöht bzw. senkt die Plasmakonzentration von Pioglitazon (siehe Abschnitt 4.5).

Ausscheidung:

Nach oraler Anwendung von radioaktiv markiertem Pioglitazon beim Menschen wurde der Marker hauptsächlich im Fäzes (55 %) und zu einem geringeren Ausmaß im Harn (45 %) wiedergefunden. Bei Tieren lässt sich nur eine geringe Menge von unverändertem Pioglitazon im Harn oder Fäzes nachweisen. Die mittlere Plasma-Eliminationshalbwertszeit von unverändertem Pioglitazon beträgt beim Menschen 5–6 Stunden, und die der gesamten aktiven Metaboliten liegt bei 16–23 Stunden.

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS



Takeda Pharma

Actos® 30 mg Tabletten

Ältere Patienten:

Die Pharmakokinetik im Steady-state ist bei älteren Patienten (65 Jahre und älter) und jungen Patienten vergleichbar.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Die Plasmakonzentrationen von Pioglitazon und seinen Metaboliten sind bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion niedriger als bei gesunden Probanden, wobei sich die Raten der oralen Clearance der Muttersubstanz aber ähneln. Die Konzentration von freiem (ungebundenem) Pioglitazon bleibt somit unverändert.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Die Gesamtkonzentration von Pioglitazon im Plasma bleibt unverändert, aber das Verteilungsvolumen nimmt zu. Die intrinsische Clearance ist daher verringert, was zu einer größeren ungebundenen Fraktion von Pioglitazon führt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In toxikologischen Studien traten bei Mäusen, Ratten, Hunden und Affen übereinstimmend nach wiederholter Verabreichung Plasmavolumen-Vergrößerung mit Hämodilution, Anämie und reversibler exzentrischer Herzhypertrophie auf. Zusätzlich wurden vermehrte Fettablagerungen und Infiltrationen beobachtet. Bei Plasmakonzentrationen, die dem 4-fachen und weniger des Plasmaspiegels bei klinischer Anwendung entsprechen, wurden diese Befunde bei allen Spezies gefunden. In Tierstudien mit Pioglitazon traten fötale Wachstumsverzögerungen auf. Dies ist darauf zurückzuführen, dass unter Behandlung mit Pioglitazon die in der Gestation entstehende Hyperinsulinämie und erhöhte Insulinresistenz des Muttertieres vermindert und dadurch die Verfügbarkeit der metabolischen Substrate für das fötale Wachstum verringert wird.

Pioglitazon zeigte in einer umfangreichen Serie von *In-vivo*- und *In-vitro*-Studien kein genotoxisches Potential. In Langzeitstudien (bis zu 2 Jahren) wurden bei der Ratte erhöhte Inzidenzen von Hyperplasien (bei männlichen und weiblichen Ratten) und Tumoren (bei männlichen Ratten) des Harnblasenepithels induziert. Die Relevanz dieser Befunde ist unbekannt. Bei Mäusen beiderlei Geschlechts traten keine Tumoren auf. Hyperplasien der Harnblase wurden bei Hunden und Affen, die bis zu 12 Monaten behandelt wurden, nicht beobachtet.

In einem Tiermodell der familiären adenomatösen Polyposis (FAP) führte die Behandlung mit zwei anderen Thiazolidindionen zu einer erhöhten Häufigkeit von Kolontumoren. Die Relevanz dieser Befunde ist unbekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carmellose-Calcium
Hyprolose
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackung, Packungen mit 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 und 98 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Hinweise.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd.
61 Aldwych
London
WC2B 4AE
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/150/004-006, 008, 010, 019-021

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der ersten Erteilung:
13. Oktober 2000
Datum der letzten Verlängerung:
13. Oktober 2005

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2009

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

N 1 28 Tabletten
N 2 98 Tabletten
Klinikpackung 50 Tabletten

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Takeda Pharma GmbH
Viktoriaallee 3-5
52066 Aachen
Telefon: 0800 825 332 5
Telefax: (0241) 941 27 48
eMail: medinfo@takeda.de
www.takeda.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71
10831 Berlin

Februar 2009

005262-B955 -- Actos 30 mg Tabletten -- u

5

8.8 Fachinformation Arcoxia®

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DER ARZNEIMITTEL (Fachinformation)



ARCOXIA®

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

ARCOXIA® 30 mg Filmtabletten
ARCOXIA® 60 mg Filmtabletten
ARCOXIA® 90 mg Filmtabletten
ARCOXIA® 120 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 30 mg, 60 mg, 90 mg bzw. 120 mg Etoricoxib.

Sonstiger Bestandteil:
30 mg: 1,4 mg Lactose
60 mg: 2,8 mg Lactose
90 mg: 4,2 mg Lactose
120 mg: 5,6 mg Lactose

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORMEN

Filmtabletten

30-mg-Filmtabletten: blaugüne, apfelförmige, bikonvexe Filmtabletten mit der Aufschrift „101“ auf der einen und „ACX 30“ auf der anderen Seite.

60-mg-Filmtabletten: dunkelgrüne, apfelförmige, bikonvexe Filmtabletten mit der Aufschrift „200“ auf der einen und „ARCOXIA 60“ auf der anderen Seite.

90-mg-Filmtabletten: weiße, apfelförmige, bikonvexe Filmtabletten mit der Aufschrift „202“ auf der einen und „ARCOXIA 90“ auf der anderen Seite.

120-mg-Filmtabletten: hellgrüne, apfelförmige, bikonvexe Filmtabletten mit der Aufschrift „204“ auf der einen und „ARCOXIA 120“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Symptomen bei Reizuständen degenerativer und entzündlicher Gelenkerkrankungen (Arthrose und rheumatoide Arthritis), Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) sowie von Schmerzen und Entzündungszeichen bei akuter Gichtarthritis.

Bei der Entscheidung, einen selektiven COX-2-Hemmer zu verschreiben, muss das individuelle Gesamtrisiko des Patienten (siehe 4.3 und 4.4) berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

ARCOXIA®¹ wird oral angewendet und kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden. Die Wirkung des Arzneimittels kann schneller eintreten, wenn ARCOXIA® ohne Nahrung eingenommen wird. Dies sollte beachtet werden, wenn ein rascher Wirkungseintritt erforderlich ist.

ARCOXIA® sollte in der niedrigsten wirksamen Dosis über einen möglichst kurzen Zeitraum angewendet werden, da das kardiovaskuläre Risiko einer Therapie mit ARCOXIA® mit Dosis und Behandlungs-

dauer ansteigen kann. Die Therapieintensität sowie das Ansprechen auf die Therapie sollten regelmäßig überprüft werden, insbesondere bei Patienten mit Arthrose (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.8 und 5.1).

Arthrose

Die empfohlene Dosis beträgt 30 mg einmal täglich. Bei manchen Patienten mit unzureichender Schmerzlinderung kann eine höhere Dosis von 60 mg einmal täglich die Wirksamkeit verbessern. Wenn sich der therapeutische Nutzen nicht verbessert, sollten andere therapeutische Optionen in Betracht gezogen werden.

Rheumatoide Arthritis

Die empfohlene Dosis beträgt 90 mg einmal täglich.

Akute Gichtarthritis

Die empfohlene Dosis beträgt 120 mg einmal täglich. Etoricoxib 120 mg sollte nur während der akuten symptomatischen Phase eingenommen werden. In klinischen Studien wurde Etoricoxib bei akuter Gichtarthritis 8 Tage lang angewendet.

Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew)

Die empfohlene Dosis beträgt 90 mg einmal täglich.

Höhere Dosen als die für die jeweilige Indikation empfohlenen zeigten entweder keine weitere Steigerung der Wirksamkeit oder wurden nicht untersucht. Daher sollte

- bei Arthrose eine Dosis von 60 mg pro Tag nicht überschritten werden.
- bei rheumatoider Arthritis und Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) eine Dosis von 90 mg pro Tag nicht überschritten werden.
- bei akuter Gichtarthritis eine Dosis von 120 mg pro Tag nicht überschritten werden, begrenzt auf eine maximale Behandlungsdauer von 8 Tagen.

Ältere Patienten

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei älteren Patienten ist wie bei anderen Arzneimitteln Vorsicht angebracht (siehe Abschnitt 4.4).

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5–6) soll ungeachtet der Indikation eine Tagesdosis von 60 mg nicht überschritten werden. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 7–9) soll ungeachtet der Indikation eine Dosis von 60 mg **jeden zweiten Tag** nicht überschritten werden. Die Anwendung einer Dosis von 30 mg einmal täglich kann ebenfalls in Betracht gezogen werden.

Da insbesondere für Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung nur begrenzte klinische Erfahrungen vorliegen, ist Vorsicht bei der Behandlung angebracht. Da keine klinischen Erfahrungen mit Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score ≥ 10) vorliegen, ist die Anwendung von Etoricoxib bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe 4.3, 4.4 und 5.2).

Niereninsuffizienz

Für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe 5.2). Die Anwendung von

Etoricoxib bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min ist kontraindiziert (siehe 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Etoricoxib ist bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren kontraindiziert.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile (siehe 6.1).

Aktives peptisches Ulkus oder aktive gastrointestinale Blutung.

Patienten, bei denen nach der Anwendung von Acetylsalicylsäure oder nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) einschließlich COX-2(Cyclooxygenase 2)-Hemmern Bronchospasmus, akute Rhinitis, Nasenschleimhautschwellungen, angioneurotisches Ödem, Urtikaria oder allergieartige Reaktionen auftraten.

Schwangerschaft und Stillzeit (siehe 4.6 und 5.3).

Schwere Leberfunktionsstörungen (Serum-Albumin < 25 g/l oder Child-Pugh-Score ≥ 10).

Geschätzte Kreatinin-Clearance < 30 ml/min.

Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren.

Entzündliche Darmerkrankungen.

Herzinsuffizienz (NYHA II-IV).

Patienten mit Hypertonie, deren Blutdruck anhaltend über 140/90 mmHg erhöht und nicht ausreichend eingestellt ist.

Klinisch gesicherte koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskuläre Erkrankungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt
Unter Behandlung mit Etoricoxib traten Komplikationen im oberen Gastrointestinaltrakt (Magen-Darm-Perforationen, -Ulzera oder -Blutungen [PUB]) auf, einige mit letalem Ausgang.

Bei der Therapie von Risikopatienten für die Entwicklung gastrointestinaler Komplikationen unter NSAR ist Vorsicht angebracht: Dazu gehören ältere Patienten, Patienten, die gleichzeitig andere NSAR oder Acetylsalicylsäure einnehmen, oder Patienten mit einer Vorgeschichte gastrointestinaler Erkrankungen wie Ulzerationen oder Magen-Darm-Blutungen.

Das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen (Geschwüre und andere Komplikationen) erhöht sich bei gleichzeitiger Anwendung von Etoricoxib und Acetylsalicylsäure (ASS), selbst bei niedriger Dosierung. In klinischen Langzeitstudien konnte kein signifikanter Unterschied in der gastrointestinalen Verträglichkeit zwischen selektiven COX-2-Hemmern + ASS und NSAR + ASS beobachtet werden (siehe 5.1).

Wirkungen auf das kardiovaskuläre System

Klinische Studien lassen vermuten, dass die Klasse der selektiven COX-2-Hemmer im Vergleich zu Placebo und einigen NSAR

¹ Sofern nichts Gegenteiliges ausdrücklich betont oder aus dem Zusammenhang ersichtlich ist, gelten die nachstehend für ARCOXIA® gemachten Ausführungen für alle Wirkstärken von Etoricoxib.

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DER ARZNEIMITTEL (Fachinformation)

ARCOXIA®

mit einem Risiko für thrombotische Ereignisse (insbesondere Myokardinfarkt [MI] und Schlaganfall) verknüpft sein könnte. Weil die kardiovaskulären Risiken von Etoricoxib mit der Dosis und der Behandlungsdauer zunehmen könnten, sollten die kürzestmögliche Behandlungsdauer und die niedrigste wirksame tägliche Dosis verwendet werden. Die Notwendigkeit einer symptomatischen Therapie und das Ansprechen auf die Therapie sollten, vor allem bei Arthrosepatienten, in regelmäßigen Abständen überprüft werden (siehe 4.2, 4.3, 4.8 und 5.1).

Patienten mit erheblichen Risikofaktoren für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (z. B. Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) sollten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung mit Etoricoxib behandelt werden (siehe 5.1).

Selektive COX-2-Hemmer sind aufgrund der fehlenden Wirkung auf die Thrombozytenaggregation kein Ersatz für Acetylsalicylsäure zur Prophylaxe kardiovaskulärer thromboembolischer Erkrankungen. Daher sollte eine gerinnungshemmende Therapie nicht abgesetzt werden (siehe 4.5 und 5.1).

Wirkungen auf die Nierenfunktion

Renale Prostaglandine können bei der Aufrechterhaltung der Nierenperfusion eine kompensatorische Rolle spielen. Bei bestehender Einschränkung der Nierenperfusion kann daher die Anwendung von Etoricoxib zu einer Reduktion der Prostaglandinsynthese und nachfolgend der Nierendurchblutung führen und dadurch die Nierenfunktion beeinträchtigen. Patienten mit bereits signifikant eingeschränkter Nierenfunktion, dekompensierter Herzinsuffizienz oder Leberzirrhose sind für eine solche Reaktion besonders gefährdet. Die Überwachung der Nierenfunktion ist bei diesen Patienten angeraten.

Flüssigkeitseinlagerungen, Ödeme und Hypertonie

Wie bei anderen Prostaglandinsynthese-Hemmern wurden bei Patienten unter Etoricoxib Flüssigkeitseinlagerungen, Ödeme und Hypertonie beobachtet. Unter allen nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) einschließlich Etoricoxib kann eine Herzinsuffizienz neu auftreten oder sich wieder manifestieren. Abschnitt 5.1 enthält weitere Informationen über dosisabhängige Reaktionen auf Etoricoxib. Bei Patienten mit anamnestisch bekannter Herzinsuffizienz, linksventrikulärer Dysfunktion oder Hypertonie und bei Patienten mit vorbestehenden Ödemen anderer Ursache ist Vorsicht angezeigt. Sollten klinische Anzeichen auf eine symptomatische Verschlechterung des Zustandes solcher Patienten hinweisen, sind geeignete Maßnahmen – unter anderem das Absetzen von Etoricoxib – zu ergreifen.

Etoricoxib kann häufiger und mit einer stärkeren Hypertonie als einige andere NSAR und selektive COX-2-Hemmer in Verbindung stehen, insbesondere in hohen Dosen. Daher sollte der Blutdruck vor der Behandlung mit Etoricoxib eingestellt werden (siehe Abschnitt 4.3) und die Überwachung des Blutdrucks sollte während der Behandlung mit Etoricoxib mit besonderer Sorgfalt erfolgen. Der Blutdruck sollte in den ersten zwei Wochen nach Behandlungsbeginn und da-

nach in regelmäßigen Abständen überwacht werden. Sollte der Blutdruck signifikant ansteigen, ist eine alternative Therapie zu erwägen.

Wirkungen auf die Leberfunktion

Bei ca. 1 % der Patienten, die in klinischen Studien bis zu einem Jahr mit Etoricoxib 30 mg, 60 mg und 90 mg täglich behandelt wurden, wurde eine Erhöhung der Alaninaminotransferase (ALT) und/oder der Aspartataminotransferase (AST) (auf ca. das 3-Fache oder mehr des oberen Normwertes) beobachtet.

Bei Symptomen und/oder Anzeichen einer Leberfunktionsstörung oder bei pathologischen Leberfunktionswerten muss der Verlauf kontrolliert werden. Bei ersten Anzeichen für eine Leberinsuffizienz oder persistierender Erhöhung der Leberwerte (um das 3-Fache des oberen Normwertes) sollte Etoricoxib abgesetzt werden.

Allgemeine Hinweise

Falls es während der Behandlung zu einer Verschlechterung der oben beschriebenen Organfunktionen kommt, sollten geeignete Maßnahmen ergriffen und ein Abbruch der Etoricoxib-Therapie erwogen werden. Die Anwendung von Etoricoxib sollte bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit renal, hepatischer oder kardialer Dysfunktion unter geeigneter medizinischer Überwachung erfolgen.

Bei dehydrierten Patienten ist eine Behandlung mit Etoricoxib mit Vorsicht einzuleiten. Es wird empfohlen, die Patienten vor Beginn der Therapie mit Etoricoxib zu rehydrieren.

Schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) wurden sehr selten im Zusammenhang mit der Anwendung von NSAR und einigen selektiven COX-2-Hemmern nach Markteinführung berichtet (siehe 4.8). Das höchste Risiko für derartige Reaktionen scheint zu Beginn der Therapie zu bestehen, da diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten. Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen (wie Anaphylaxie und Angioödem) wurden bei Patienten unter Etoricoxib berichtet (siehe 4.8). Einige selektive COX-2-Hemmer wurden mit einem erhöhten Risiko für Hautreaktionen bei Patienten mit einer Arzneimittelallergie in der Vorgeschichte in Zusammenhang gebracht. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Etoricoxib abgesetzt werden.

Etoricoxib kann Fieber oder andere Symptome einer Entzündung oder Infektion maskieren.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Warfarin oder anderen oralen Antikoagulanzen ist Vorsicht angebracht (siehe 4.5).

Wie für andere Arzneimittel, die die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, wird die Anwendung von Etoricoxib bei Frauen, die beabsichtigen schwanger zu werden, nicht empfohlen (siehe 4.6, 5.1 und 5.3).

ARCOXIA® Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**Pharmakodynamische Wechselwirkungen**

Orale Antikoagulanzen: Bei Patienten unter Dauertherapie mit Warfarin kam es unter Anwendung von Etoricoxib 120 mg täglich zu einer ca. 13%igen Verlängerung der Prothrombinzeit (INR). Patienten unter oralen Antikoagulanzen sollten daher hinsichtlich ihrer Prothrombinzeit INR engmaschig überwacht werden, insbesondere in den ersten Tagen nach Therapiebeginn mit Etoricoxib oder nach Dosisänderung von Etoricoxib (siehe 4.4).

Diuretika, ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten: NSAR können die Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva verringern. In Kombination mit ACE-Hemmern bzw. Angiotensin-II-Antagonisten kann das Risiko einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion und einer, üblicherweise reversiblen, akuten Niereninsuffizienz bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. dehydrierte oder ältere Patienten) erhöht sein. Diese Wechselwirkungen sollten bei Patienten, die Etoricoxib und ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten gleichzeitig erhalten, beachtet werden. Deshalb sollte eine solche Kombination besonders bei älteren Patienten nur mit Vorsicht verabreicht werden. Die Patienten sollten angemessen hydratisiert sein und eine Überwachung der Nierenfunktion nach Beginn der Begleittherapie und anschließend in periodischen Abständen sollte erwogen werden.

Acetylsalicylsäure: In einer Studie mit gesunden Probanden hatte im Steady-State die Anwendung von 120 mg Etoricoxib einmal täglich keine Wirkung auf die thrombozytenaggregationshemmenden Eigenschaften von Acetylsalicylsäure (81 mg einmal täglich). Etoricoxib kann mit Acetylsalicylsäure in der zur kardiovaskulären Prophylaxe empfohlenen Dosierung kombiniert werden (niedrig dosierte Acetylsalicylsäure). Die gleichzeitige Anwendung von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure und Etoricoxib kann jedoch im Vergleich zur Monotherapie mit Etoricoxib vermehrt zu gastrointestinalen Ulzera oder anderen Komplikationen führen. Die gleichzeitige Anwendung von Etoricoxib mit Acetylsalicylsäure in **höheren** Dosen als den zur kardiovaskulären Prophylaxe empfohlenen oder mit anderen NSAR wird nicht empfohlen (siehe 5.1 und 4.4).

Ciclosporin und Tacrolimus: Die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin oder Tacrolimus mit Etoricoxib wurde nicht untersucht; jedoch kann die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit NSAR die nephrotoxischen Wirkungen von Ciclosporin oder Tacrolimus verstärken. Die Nierenfunktion sollte überwacht werden, wenn Etoricoxib zusammen mit einer von beiden Substanzen angewendet wird.

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DER ARZNEIMITTEL (Fachinformation)



ARCOXIA®

Pharmakokinetische Wechselwirkungen**Wirkung von Etoricoxib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel**

Lithium: NSAR vermindern die renale Ausscheidung von Lithium und erhöhen dadurch die Plasmakonzentration von Lithium. Daher sollte die Konzentration von Lithium im Blut bei Bedarf engmaschig überwacht und die Lithiumdosis entsprechend angepasst werden, solange beide Arzneimittel angewendet werden und wenn das NSAR abgesetzt wird.

Methotrexat: In zwei Studien wurde die gleichzeitige Anwendung von 60 mg, 90 mg oder 120 mg Etoricoxib einmal täglich über sieben Tage hinweg bei Patienten untersucht, die Methotrexat in Dosen von 7,5–20 mg einmal wöchentlich bei rheumatoider Arthritis erhielten. Etoricoxib 60 mg und 90 mg hatten keine Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von Methotrexat oder seine renale Clearance. In einer Studie hatte Etoricoxib 120 mg keine Wirkung, in der anderen Studie aber erhöhte Etoricoxib 120 mg die Plasmakonzentration von Methotrexat um 28 % und verringerte die renale Clearance von Methotrexat um 13 %. Eine entsprechende Überwachung toxischer Methotrexat-Wirkungen ist daher angebracht, wenn Etoricoxib mit Methotrexat gleichzeitig verabreicht wird.

Orale Kontrazeptiva: Eine 21 Tage lang dauernde gleichzeitige Anwendung von Etoricoxib 60 mg und einem oralen Kontrazeptivum mit 35 Mikrogramm Ethinylestradiol (EE) und 0,5–1 mg Norethindron (Norethisteron) erhöhte die Steady-State-AUC_{0–24 h} von EE um 37 %. Eine gleichzeitige oder um 12 Stunden versetzte Anwendung von Etoricoxib 120 mg und demselben oralen Kontrazeptivum erhöhte die Steady-State-AUC_{0–24 h} von EE um 50–60 %. Dieser Anstieg der EE-Konzentration bei gleichzeitiger Anwendung mit Etoricoxib ist bei der Wahl eines Kontrazeptivums zu bedenken. Ein Anstieg der EE-Exposition kann zu einer erhöhten Häufigkeit der spezifischen Nebenwirkungen oraler Kontrazeptiva führen (z. B. venöse thromboembolische Ereignisse bei Risikopatientinnen).

Hormonersatztherapie (HRT, Hormone Replacement Therapy): Eine 28 Tage lang dauernde Anwendung von Etoricoxib 120 mg mit einer Hormonersatztherapie mit konjugierten Estrogenen (0,625 mg PremarinTM, ein in den USA vertriebenes Arzneimittel) erhöhte die Steady-State-AUC_{0–24 h} von unkonjugiertem Estron (41 %), Equilin (76 %) und 17-β-Estradiol (22 %). Die Auswirkungen der zur Langzeittherapie empfohlenen Dosen (30 mg, 60 mg und 90 mg Etoricoxib) wurden nicht untersucht. Die Wirkungen von Etoricoxib 120 mg auf die Exposition (AUC_{0–24 h}) dieser Estrogen-Bestandteile von PremarinTM lagen unter der Hälfte der Werte, die nach Erhöhung der Dosis von PremarinTM allein von 0,625 mg auf 1,25 mg beobachtet wurden. Die klinische Bedeutung dieser Erhöhungen ist nicht bekannt und höhere Dosen PremarinTM wurden nicht in Kombination mit Etoricoxib untersucht. Diese Anstiege der Estrogenkonzentrationen

sind bei der Wahl einer postmenopausalen Hormontherapie bei gleichzeitiger Anwendung mit Etoricoxib zu bedenken, da eine erhöhte Estrogenexposition zu einem größeren Risiko für spezifische Nebenwirkungen einer Hormonersatztherapie führen kann.

Prednison/Prednisolon: In Interaktionsstudien hatte Etoricoxib keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Prednison/Prednisolon.

Digoxin: Die einmal tägliche Anwendung von Etoricoxib 120 mg für 10 Tage veränderte bei gesunden Probanden weder die Steady-State-AUC_{0–24 h} noch die renale Ausscheidung von Digoxin. Die C_{max} von Digoxin stieg an (um ca. 33 %). Dieser Anstieg ist jedoch normalerweise für die meisten Patienten nicht von Bedeutung. Hoch-Risiko-Patienten für eine Digoxin-Toxizität sollten jedoch diesbezüglich überwacht werden, wenn Etoricoxib und Digoxin gleichzeitig verabreicht werden.

Wirkung von Etoricoxib auf Arzneimittel, die durch Sulfotransferasen metabolisiert werden

Etoricoxib ist ein Inhibitor der humanen Sulfotransferase-Aktivität, insbesondere der SULT1E1, und es wurde gezeigt, dass es zu einem Anstieg der Serum-Konzentration von Ethinylestradiol führt. Da die Kenntnisse über die Wirkungen multipler Sulfotransferasen gegenwärtig begrenzt sind und die klinischen Konsequenzen für viele Arzneimittel noch untersucht werden, wird empfohlen, mit Vorsicht vorzugehen, wenn Etoricoxib gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln verabreicht wird, die hauptsächlich durch humane Sulfotransferasen metabolisiert werden (z. B. Salbutamol oral und Minoxidil).

Wirkung von Etoricoxib auf Arzneimittel, die durch CYP-Isoenzyme metabolisiert werden

Basierend auf *in-vitro*-Studien wird durch Etoricoxib keine Inhibition der Cytochrom-(CYP)-P450-Isoenzyme 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oder 3A4 erwartet. In einer Studie an gesunden Probanden veränderte die tägliche Anwendung von Etoricoxib 120 mg die hepatische CYP3A4-Aktivität nicht, wie mittels des Erythromycin-Atemtests gemessen wurde.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Etoricoxib

Die Metabolisierung von Etoricoxib erfolgt hauptsächlich über CYP-Enzyme. CYP3A4 scheint *in vivo* zur Metabolisierung von Etoricoxib beizutragen. *In-vitro*-Studien legen nahe, dass auch CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 und CYP2C19 die Hauptwege der Metabolisierung katalysieren können, jedoch wurden ihre Rollen noch nicht quantitativ *in vivo* untersucht.

Ketoconazol: Ketoconazol, ein starker Inhibitor von CYP3A4, verabreicht in Dosen von 400 mg einmal täglich über einen Zeitraum von 11 Tagen, hatte bei gesunden Probanden keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 60 mg Etoricoxib (43%ige Vergrößerung der AUC).

Rifampicin: Die gleichzeitige Gabe von Etoricoxib und Rifampicin, einem starken Induktor der CYP-Enzyme, bewirkte eine 65%ige Abnahme der Plasmakonzentration von Etoricoxib. Diese Wechselwirkung kann zu einem Rückfall führen, wenn Etoricoxib und Rifampicin kombiniert werden. Obwohl diese Angaben eine Dosiserhöhung nahelegen könnten, wurden höhere Dosierungen von Etoricoxib als für das jeweilige Anwendungsgebiet angegebene in Kombination mit Rifampicin nicht untersucht und können daher nicht empfohlen werden (siehe 4.2).

Antazida: Antazida beeinflussen die Pharmakokinetik von Etoricoxib nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

Wie für andere Wirkstoffe, die bekanntermaßen die COX-2 hemmen, wird die Anwendung von Etoricoxib nicht für Frauen empfohlen, die versuchen schwanger zu werden.

Für Etoricoxib liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangerschaften vor. Tierstudien haben reproduktionstoxische Wirkungen aufgezeigt (siehe 5.3). Das Risikopotenzial für den Menschen während der Schwangerschaft ist nicht bekannt. Etoricoxib kann, wie andere Arzneimittel, die die Prostaglandinsynthese hemmen, während des letzten Trimenons der Schwangerschaft zu Wehenschwäche und zu einem vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli führen. Die Anwendung von Etoricoxib in der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe 4.3). Wird eine Frau während der Therapie schwanger, muss Etoricoxib abgesetzt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Etoricoxib beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Etoricoxib tritt in die Milch säugender Ratten über. Frauen, die Etoricoxib einnehmen, dürfen nicht stillen (siehe 4.3 und 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Untersuchungen zur Auswirkung von Etoricoxib auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Patienten, die unter Behandlung mit Etoricoxib Schwindel, Vertigo (Schwindelgefühl) oder Schläfrigkeit verspüren, sollten jedoch weder Auto fahren noch Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien wurde die Unbedenklichkeit von Etoricoxib bei etwa 7.152 Patienten untersucht, davon ca. 4.614 Patienten mit Arthrose, rheumatoider Arthritis, chronischen Rückenschmerzen oder Spondylitis ankylosans (ca. 600 Patienten mit Arthrose oder rheumatoider Arthritis wurden über ein Jahr oder länger behandelt).

In klinischen Studien über ein Jahr oder länger war das Nebenwirkungsprofil von Etoricoxib bei Patienten mit Arthrose oder rheumatoider Arthritis vergleichbar.

In einer klinischen Studie zu akuter Gichtarthritis wurden Patienten über acht Tage mit

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DER ARZNEIMITTEL (Fachinformation)

ARCOXIA®

Etoricoxib 120 mg einmal täglich behandelt. Das Nebenwirkungsprofil war im Allgemeinen vergleichbar mit jenem in den kombinierten Studien zu Arthrose, rheumatoider Arthritis und chronischen Rückenschmerzen.

In einem Studienprogramm zur kardiovaskulären Sicherheit mit gepoolten Daten aus drei aktivkontrollierten Endpunktstudien wurden 17.412 Patienten mit Arthrose oder rheumatoider Arthritis im Mittel ca. 18 Monate lang mit Etoricoxib (60 mg oder 90 mg) behandelt. Die Sicherheitsdaten und Einzelheiten dieses Programms sind unter 5.1 dargestellt.

Folgende Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien, in denen Patienten mit Arthrose, rheumatoider Arthritis, chronischen Rückenschmerzen oder Spondylitis ankylosans bis zu 12 Wochen lang Etoricoxib 30 mg, 60 mg oder 90 mg erhielten, häufiger als unter Placebo beobachtet, im MEDAL-Studienprogramm oder nach Markteinführung berichtet:

[Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) oder unbekannt (kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden)]

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

Gelegentlich: Gastroenteritis, Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Gelegentlich: Anämie (überwiegend im Zusammenhang mit gastrointestinalen Blutungen), Leukopenie, Thrombozytopenie.

Erkrankungen des Immunsystems:

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angioödem, anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen einschließlich Schock.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Häufig: Ödeme/Flüssigkeitsretention.
Gelegentlich: Appetitveränderungen, Gewichtszunahme.

Psychiatrische Erkrankungen:

Gelegentlich: Angstgefühl, Depressionen, Konzentrationsstörungen.
Sehr selten: Verwirrtheit, Halluzinationen.

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen.
Gelegentlich: Geschmacksstörungen, Schläfrigkeit, Parästhesie/Hypästhesie, Schläfrigkeit.

Augenerkrankungen:

Gelegentlich: Verschwommensehen, Konjunktivitis.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Gelegentlich: Tinnitus, Vertigo.

Herzerkrankungen:

Häufig: Palpitationen.

Gelegentlich: Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, unspezifische EKG-Veränderungen, Angina pectoris, Myokardinfarkt*.

Nicht bekannt: Tachykardie.

Gefäßerkrankungen:

Häufig: Hypertonie.

Gelegentlich: Flush, zerebrovaskulärer Insult*, transitorische ischämische Attacke.

Sehr selten: hypertensive Krise.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Gelegentlich: Husten, Atemnot, Epistaxis.
Sehr selten: Bronchospasmus.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: gastrointestinale Beschwerden (z. B. Bauchschmerzen, Blähungen, Sodbrennen), Diarrhö, Dyspepsie, Oberbauchbeschwerden, Übelkeit.

Gelegentlich: aufgeblähtes Abdomen, Säurereflux, Darmmotilitätsstörungen, Obstipation, trockener Mund, gastroduodenale Ulzera, Reizdarmsyndrom, Ösophagitis, Ulzera der Mundschleimhaut, Erbrechen, Gastritis.

Sehr selten: peptische Ulzera einschließlich Magen-Darm-Perforationen und -Blutungen (insbesondere bei älteren Patienten).
Nicht bekannt: Pankreatitis.

Leber- und Gallenerkrankungen:

Häufig: Anstieg der ALT, Anstieg der AST.
Sehr selten: Hepatitis.

Nicht bekannt: Gelbsucht.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Ekchymose.

Gelegentlich: Gesichtsoedeme, Pruritus, Hautausschlag.
Selten: Erythem.

Sehr selten: Urtikaria, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Gelegentlich: Muskelkrämpfe/-spasmen, muskuloskeletale Schmerzen/Stiffigkeit.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Gelegentlich: Proteinurie, Anstieg des Serum-Kreatinins.

Sehr selten: Niereninsuffizienz einschließlich Nierenversagen, nach Absetzen der Therapie in der Regel reversibel (siehe 4.4).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Asthenie/Müdigkeit, grippeartige Erkrankung.

Gelegentlich: Schmerzen im Brustkorb.

Untersuchungen:

Gelegentlich: Erhöhung des Harnstoffstickstoffs (BUN), Erhöhung der Kreatinkinase, Hyperkaliämie, Anstieg der Harnsäure.

Selten: Hyponatriämie.

Folgende schwerwiegende Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit der

Anwendung von NSAR berichtet und können für Etoricoxib nicht ausgeschlossen werden: Nephrotoxizität einschließlich interstieller Nephritis und nephrotisches Syndrom; Lebertoxizität einschließlich Leberversagen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien zeigten sich unter Einmalgabe von Etoricoxib bis zu einer Dosis von 500 mg sowie unter wiederholter Anwendung von Dosen bis zu 150 mg/Tag über 21 Tage keine bedeutsamen toxischen Wirkungen. Fälle akuter Überdosierung mit Etoricoxib wurden berichtet, wobei meist keine unerwünschten Ereignisse berichtet wurden. Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Ereignisse entsprachen dem Sicherheitsprofil von Etoricoxib (z. B. gastrointestinale Ereignisse, kardiorespiratorische Ereignisse).

Im Fall einer Überdosierung sind die üblichen Maßnahmen, wie z. B. Entfernung des noch nicht resorbierten Arzneimittels aus dem Gastrointestinaltrakt, klinische Überwachung und ggf. Einleitung weiterer unterstützender Therapiemaßnahmen, angezeigt.

Etoricoxib ist nicht mittels Hämodialyse zu entfernen; es ist nicht bekannt, ob Etoricoxib mittels Peritonealdialyse eliminierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiphlogistika, Antirheumatika, nicht steroidale Analgetika, Coxibe,
ATC-Code: MO1 AH 05

Wirkmechanismus

Etoricoxib ist innerhalb des klinischen Dosierungsbereichs ein oraler selektiver Cyclooxygenase-2(COX-2)-Hemmer.

In den klinischen Pharmakologiestudien zeigte sich unter ARCOXIA® in Dosen bis zu 150 mg täglich eine dosisabhängige Hemmung der COX-2 ohne Hemmung der COX-1. Etoricoxib hemmte die Prostaglandinsynthese im Magen nicht und hatte keinen Einfluss auf die Thrombozytenfunktion.

Die Cyclooxygenase ist verantwortlich für die Prostaglandinbildung. Es wurden zwei Isoformen, COX-1 und COX-2, identifiziert. Die COX-2 ist diejenige Isoform des Enzyms, für die eine Induktion durch proinflammatorische Stimuli gezeigt wurde. Es wird postuliert, dass sie in erster Linie für die Synthese prostanogener Mediatoren im Rahmen von Schmerz, Entzündung und Fieber verantwortlich ist. Weiterhin spielt die COX-2 bei der Ovulation, der Implantation und beim Verschluss des Ductus arteriosus, bei der Regulierung der Nierenfunktion und bei Funktionen des Zentralnervensystems (Fieberinduktion, Schmerzempfindung und kognitive Funktionen) eine Rolle. Sie könnte auch bei der Abheilung von Ulzera eine Rolle spielen. Die COX-2 wurde in Geweben beim Menschen in der Umgebung von Magenulzera gefunden; ihre Bedeutung im Rahmen des Heilungsprozesses von Ulzera ist jedoch nicht nachgewiesen.

* Basierend auf der Analyse von placebo- und aktivkontrollierten klinischen Langzeitstudien, wurden selektive COX-2-Hemmer mit einem erhöhten Risiko für schwerwiegende arterielle thrombotische Ereignisse, einschließlich Myokardinfarkt und Schlaganfall, in Zusammenhang gebracht. Auf der Grundlage der vorhandenen Daten ist es unwahrscheinlich, dass die absolute Risikozunahme für ein solches Ereignis 1 % pro Jahr übersteigt (gelegentlich).

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DER ARZNEIMITTEL (Fachinformation)



ARCOXIA®

Wirksamkeit

Etoricoxib 60 mg einmal täglich führte bei Arthrose-Patienten zu signifikanten Verbesserungen hinsichtlich Schmerz und in der Patientenbewertung des Krankheitsstatus. Diese Verbesserungen konnten bereits am zweiten Behandlungstag beobachtet werden und hielten bis zu 52 Wochen an. Studien mit Etoricoxib 30 mg einmal täglich wiesen eine überlegene Wirksamkeit gegenüber Placebo über eine Behandlungsdauer von 12 Wochen nach (dabei wurden ähnliche Bewertungen herangezogen wie in den o. g. Studien). In einer Dosisfindungsstudie verbesserte Etoricoxib 60 mg über eine Behandlungsdauer von 6 Wochen alle 3 primären Endpunkte signifikant stärker als 30 mg. Die 30-mg-Dosis wurde bei Arthrosen der Hände nicht untersucht.

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis zeigten sich unter Etoricoxib 90 mg einmal täglich signifikante Verbesserungen hinsichtlich Schmerz, Entzündung und Beweglichkeit. Diese positiven Wirkungen hielten über die gesamte 12-wöchige Behandlungsdauer an.

Eine achttägige Behandlung mit Etoricoxib 120 mg einmal täglich bei Patienten mit akuter Gichtarthritis bewirkte eine Linderung mittlerer bis starker Gelenkschmerzen sowie einen Rückgang der Entzündung und war dabei vergleichbar mit Indometacin 50 mg dreimal täglich. Eine Schmerzlinderung war bereits vier Stunden nach Therapiebeginn zu beobachten.

Bei Patienten mit Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) zeigten sich unter 90 mg Etoricoxib einmal täglich signifikante Verbesserungen hinsichtlich Rückenschmerzen, Entzündung, Steifigkeit und Funktionsfähigkeit. Der klinische Nutzen von Etoricoxib wurde bereits am zweiten Behandlungstag nach Therapiebeginn beobachtet und hielt über die gesamte Therapieperiode von 52 Wochen an.

In Studien mit spezifischem Design zur Bestimmung des Wirkungseintritts trat die Wirkung von Etoricoxib bereits 24 Minuten nach Einnahme ein.

Sicherheit

MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-Term)-Studienprogramm

Das MEDAL-Studienprogramm war ein prospektiv geplantes Studienprogramm zur kardiovaskulären Sicherheit mit gepoolten Daten aus drei randomisierten, doppelblinden, aktivkontrollierten Studien, der MEDAL-Studie, der EDGE-II- und der EDGE-Studie.

Die MEDAL-Studie war eine Endpunkt-gesteuerte Studie mit kardiovaskulärem Endpunkt. 17.804 Arthrosepatienten und 5.700 Patienten mit rheumatoider Arthritis wurden mit Etoricoxib 60 mg (Arthrose) oder 90 mg (Arthrose und rheumatoide Arthritis) pro Tag oder mit Diclofenac 150 mg pro Tag im Mittel 20,3 Monate (maximal 42,3 Monate, Median 21,3 Monate) behandelt. In dieser umfangreichen Studie wurden nur schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen jeglicher Art aufgezeichnet.

Die EDGE- und EDGE-II-Studien verglichen die gastrointestinale Verträglichkeit von Etoricoxib mit der von Diclofenac. In der EDGE-Studie wurden 7.111 Arthrosepatienten mit Etoricoxib 90 mg pro Tag (das 1,5-Fache der für Arthrose empfohlenen Dosis) oder mit Diclofenac 150 mg pro Tag im Mittel 9,1 Monate (maximal 16,6 Monate, Median 11,4 Monate) behandelt. In der EDGE-II-Studie wurden 4.086 Patienten mit rheumatoider Arthritis mit Etoricoxib 90 mg pro Tag oder Diclofenac 150 mg pro Tag im Mittel 19,2 Monate (maximal 33,1 Monate, Median 24 Monate) behandelt.

Im gepoolten MEDAL-Studienprogramm wurden 34.701 Patienten mit Arthrose und rheumatoider Arthritis im Mittel 17,9 Monate (maximal 42,3 Monate, Median 16,3 Monate) behandelt, ca. 12.800 Patienten länger als 24 Monate. Bei den Patienten, die in dieses Studienprogramm eingeschlossen wurden, lag zu Studienbeginn eine Vielzahl kardiovaskulärer und gastrointestinaler Risikofaktoren vor. Patienten mit Myokardinfarkt in der jüngeren Krankengeschichte, koronarer Bypass-Operation oder perkutanem koronarem Eingriff innerhalb der letzten 6 Monate vor Rekrutierung wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Verwendung gastroprotektiver Arzneimittel und niedrig dosierter Acetylsalicylsäure war in den Studien gestattet.

Allgemeine Sicherheitsdaten:

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Etoricoxib und Diclofenac in der Häufigkeit kardiovaskulärer thrombotischer Ereignisse. Kardioresale unerwünschte Ereignisse wurden häufiger unter Etoricoxib als unter Diclofenac beobachtet, wobei dieser Effekt dosisabhängig war (siehe nach-

folgend genaue Ergebnisse). Gastrointestinale und hepatische unerwünschte Ereignisse wurden signifikant häufiger unter Diclofenac als unter Etoricoxib beobachtet. Die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen in EDGE und EDGE II sowie die Häufigkeit von als schwerwiegend erachteten oder zum Studienabbruch führenden unerwünschten Ereignissen in der MEDAL-Studie war unter Etoricoxib höher als unter Diclofenac.

Daten zur kardiovaskulären Sicherheit:

Die Häufigkeit schwerwiegender bestätigter thrombotischer kardiovaskulärer Ereignisse (d.h. kardiale, zerebrovaskuläre und periphere vaskuläre Ereignisse) war zwischen Etoricoxib und Diclofenac vergleichbar, die Daten sind in Tabelle 1 zusammengefasst. In allen analysierten Subgruppen einschließlich Patientenkategorien mit verschiedenen kardiovaskulären Risikofaktoren zu Studienbeginn gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Häufigkeiten thrombotischer Ereignisse zwischen Etoricoxib und Diclofenac. Einzeln betrachtet waren die relativen Risiken für schwerwiegende bestätigte thrombotische kardiovaskuläre Ereignisse zwischen Etoricoxib 60 mg oder 90 mg und Diclofenac 150 mg vergleichbar.

Siehe Tabelle 1.

Kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität waren in den Etoricoxib- und Diclofenac-Behandlungsgruppen vergleichbar.

Kardioresale Ereignisse:

Ca. 50 % der in die MEDAL-Studie eingeschlossenen Patienten hatten zu Studienbeginn eine vorbestehende Hypertonie. In der Studie war die Inzidenz der Studienab-

Tabelle 1: Häufigkeiten bestätigter thrombotischer kardiovaskulärer Ereignisse (gepooltes MEDAL-Programm)

	Etoricoxib (n = 16.819) 25.836 Patientenjahre	Diclofenac (n = 16.483) 24.766 Patientenjahre	Vergleich zwischen den Behandlungen
	Häufigkeit¹ (95 % KI)	Häufigkeit¹ (95 % KI)	Relatives Risiko (95 % KI)
Schwerwiegende bestätigte thrombotische kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse			
Per Protokoll	1,24 (1,11; 1,38)	1,30 (1,17; 1,45)	0,95 (0,81; 1,11)
Intent-to-treat	1,25 (1,14; 1,36)	1,19 (1,08; 1,30)	1,05 (0,93; 1,19)
Bestätigte kardiale Ereignisse			
Per Protokoll	0,71 (0,61; 0,82)	0,78 (0,68; 0,90)	0,90 (0,74; 1,10)
Intent-to-treat	0,69 (0,61; 0,78)	0,70 (0,62; 0,79)	0,99 (0,84; 1,17)
Bestätigte zerebrovaskuläre Ereignisse			
Per Protokoll	0,34 (0,28; 0,42)	0,32 (0,25; 0,40)	1,08 (0,80; 1,46)
Intent-to-treat	0,33 (0,28; 0,39)	0,29 (0,24; 0,35)	1,12 (0,87; 1,44)
Bestätigte periphere vaskuläre Ereignisse			
Per Protokoll	0,20 (0,15; 0,27)	0,22 (0,17; 0,29)	0,92 (0,63; 1,35)
Intent-to-treat	0,24 (0,20; 0,30)	0,23 (0,18; 0,28)	1,08 (0,81; 1,44)

¹ Ereignisse pro 100 Patientenjahre; KI = Konfidenzintervall

n = Gesamtzahl Patienten der Per-Protokoll-Analyse

Per Protokoll: Alle Ereignisse unter Studienmedikation oder 14 Tage nach deren Absetzen (ausgeschlossen: Patienten, die < 75 % der Studienmedikation oder andere NSAR in > 10 % der Zeit einnahmen).

Intent-to-treat: Alle bestätigten Ereignisse bis zum Studienende (einschließlich Patienten, die möglicherweise nach Absetzen der Studienmedikation andere Therapien erhielten). Gesamtzahl randomisierter Patienten, n = 17.412 unter Etoricoxib und 17.289 unter Diclofenac.

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DER ARZNEIMITTEL (Fachinformation)

ARCOXIA®

brüche aufgrund von hypertensiven Ereignissen statistisch signifikant höher unter Etoricoxib als unter Diclofenac. Die Inzidenz dekompensierter herzinsuffizienter Ereignisse (Studienabbrüche und schwerwiegende Ereignisse) waren unter Etoricoxib 60 mg und Diclofenac 150 mg vergleichbar; die jeweiligen Inzidenzen waren allerdings höher unter Etoricoxib 90 mg als unter Diclofenac 150 mg (statistisch signifikant für 90 mg Etoricoxib vs. 150 mg Diclofenac in der MEDAL-Arthrose-Kohorte). Die Inzidenz bestätigter dekompensierter herzinsuffizienter Ereignisse (schwerwiegend mit nachfolgender Krankenhauseinweisung oder notärztlicher Betreuung) war nicht signifikant höher unter Etoricoxib als unter Diclofenac 150 mg, wobei dieser Effekt dosisabhängig war. Die Inzidenz der Abbruchrate aufgrund von ödematösen Ereignissen war unter Etoricoxib höher als unter Diclofenac 150 mg, wobei dieser Effekt dosisabhängig war (statistisch signifikant für Etoricoxib 90 mg, nicht aber für Etoricoxib 60 mg).

Die kardiorespiratorischen Ergebnisse der EDGE- und EDGE-II-Studien entsprachen den für die MEDAL-Studie beschriebenen.

In den einzelnen Studien des MEDAL-Studienprogramms lag die absolute Häufigkeit der Studienabbrüche für Etoricoxib (60 mg oder 90 mg) in allen Behandlungsgruppen bei Werten bis zu 2,6 % für Hypertonie, bis zu 1,9 % für Ödeme und bis zu 1,1 % für dekompensierte Herzinsuffizienzen, wobei höhere Abbruchraten unter Etoricoxib 90 mg als unter Etoricoxib 60 mg beobachtet wurden.

Daten des MEDAL-Studienprogramms zur gastrointestinalen (GI) Verträglichkeit: In jeder der einzelnen Studien des MEDAL-Studienprogramms wurde eine signifikant niedrigere Häufigkeit von Therapieabbrüchen aufgrund jeglicher klinischer unerwünschter Ereignisse im GI-Trakt (z. B. Dyspepsie, Bauchschmerzen, Ulkus) unter Etoricoxib als unter Diclofenac beobachtet. Die Abbruchraten aufgrund jeglicher klinischer unerwünschter Ereignisse im GI-Trakt pro 100 Patientenjahre über die gesamte Studiendauer waren wie folgt: 3,23 für Etoricoxib und 4,96 für Diclofenac in der MEDAL-Studie, 9,12 für Etoricoxib und 12,28 für Diclofenac in der EDGE-Studie sowie 3,71 für Etoricoxib und 4,81 für Diclofenac in der EDGE-II-Studie.

Daten des MEDAL-Studienprogramms zur gastrointestinalen Sicherheit: Insgesamt wurden Ereignisse im oberen Gastrointestinaltrakt als Perforationen, Ulzera und Blutungen (PUB) definiert. In der Untergruppe unkomplizierter Ereignisse im oberen GI-Trakt umfasste unkomplizierte Blutungen und Ulzera. Es wurde eine signifikant niedrigere Häufigkeit der gesamten Ereignisse im oberen GI-Trakt unter Etoricoxib als unter Diclofenac beobachtet. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit komplizierter Ereignisse zwischen Etoricoxib und Diclofenac. Für Blutungen im oberen GI-Trakt (kombinierte Untergruppe aus komplizierten und unkomplizierten Ereignissen)

plizierten und unkomplizierten Ereignissen) gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Etoricoxib und Diclofenac. Der gastrointestinale Vorteil von Etoricoxib war bei Patienten, die gleichzeitig niedrig dosierte Acetylsalicylsäure einnahmen (ca. 33 % der Patienten), nicht statistisch signifikant im Vergleich zu Diclofenac.

Die Häufigkeit pro 100 Patientenjahre bestätigter komplizierter und unkomplizierter klinischer Ereignisse im oberen GI-Trakt (Perforationen, Ulzera und Blutungen [PUB]) betrug 0,67 (95 % KI 0,57; 0,77) unter Etoricoxib und 0,97 (95 % KI 0,85; 1,10) unter Diclofenac, was ein relatives Risiko von 0,69 (95 % KI 0,57; 0,83) ergab.

Die Häufigkeit bestätigter Ereignisse im oberen GI-Trakt bei älteren Patienten wurde ausgewertet und die ausgeprägteste Senkung wurde bei Patienten ab 75 Jahren beobachtet (unter Etoricoxib 1,35 [95 % KI 0,94; 1,87] vs. unter Diclofenac 2,78 [95 % KI 2,14; 3,56] Ereignisse pro 100 Patientenjahre).

Die Häufigkeiten bestätigter klinischer Ereignisse im unteren GI-Trakt (Dünn- oder Dickdarmperforation, Obstruktion oder Blutung [POB]) unterschieden sich zwischen Etoricoxib und Diclofenac nicht signifikant.

Daten des MEDAL-Studienprogramms zur hepatischen Sicherheit:

Etoricoxib war mit einer statistisch signifikant geringeren Abbruchrate aufgrund hepatischer unerwünschter Ereignisse als Diclofenac verbunden. Im gepoolten MEDAL-Studienprogramm beendeten 0,3 % der Patienten unter Etoricoxib und 2,7 % der Patienten unter Diclofenac die Behandlung aufgrund hepatischer unerwünschter Ereignisse. Die Häufigkeit pro 100 Patientenjahre betrug 0,22 unter Etoricoxib und 1,84 unter Diclofenac (p-Wert <0,001 für Etoricoxib vs. Diclofenac). Jedoch waren die meisten hepatischen Ereignisse im MEDAL-Studienprogramm nicht schwerwiegend.

Weitere Daten zur thrombotischen kardiovaskulären Sicherheit

In anderen Studien außerhalb des MEDAL-Studienprogramms wurden ca. 3.100 Patienten mit Etoricoxib in Dosen ≥ 60 mg täglich über 12 Wochen oder länger behandelt. Es gab keinen erkennbaren Unterschied in der Häufigkeit bestätigter schwerer thrombotischer kardiovaskulärer Ereignisse zwischen den Patienten unter Etoricoxib ≥ 60 mg, Placebo oder NSAR (außer Naproxen). Bei Patienten unter Etoricoxib war die Häufigkeit dieser Ereignisse jedoch höher als bei denen unter Naproxen 500 mg zweimal täglich. Der Unterschied in der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung zwischen einigen COX-1-hemmenden NSAR und selektiven COX-2-Hemmern könnte möglicherweise von klinischer Relevanz für Patienten sein, die für thromboembolische Ereignisse besonders gefährdet sind. COX-2-Hemmer vermindern die Bildung von systemischem (und damit wahrscheinlich endotheliale) Prostacyclin, ohne thrombozytöses Thromboxan zu beeinflussen. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtungen ist noch nicht geklärt.

Weitere Daten zur gastrointestinalen Sicherheit

In zwei 12-wöchigen doppelblinden Endoskopiestudien war die kumulative Häufigkeit gastroduodenaler Ulzerationen unter Etoricoxib 120 mg einmal täglich signifikant geringer als bei Patienten unter Naproxen 500 mg zweimal täglich oder Ibuprofen 800 mg dreimal täglich. Im Vergleich zu Placebo traten unter Etoricoxib mehr Ulzerationen auf.

Untersuchung der Nierenfunktion bei älteren Patienten

Eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie mit parallelen Gruppen untersuchte die Wirkungen einer 15-tägigen Behandlung mit Etoricoxib (90 mg), Celecoxib (200 mg zweimal täglich), Naproxen (500 mg zweimal täglich) und Placebo auf die Natriumrinnenausscheidung, den Blutdruck und andere Nierenfunktionsparameter. Die Studienteilnehmer waren 60–85 Jahre alt und erhielten eine Diät mit 200 mmol Natrium pro Tag. Die Wirkung von Etoricoxib, Celecoxib und Naproxen auf die Natriumrinnenausscheidung war während der 2 Wochen der Behandlung vergleichbar. Unter allen Wirkstoffen wurde im Vergleich zu Placebo ein Anstieg des systolischen Blutdrucks beobachtet; unter Etoricoxib jedoch war der Anstieg an Tag 14 im Vergleich zu Celecoxib und Naproxen statistisch signifikant (mittlere Veränderung vom Ausgangswert des systolischen Blutdrucks: Etoricoxib 7,7 mmHg, Celecoxib 2,4 mmHg, Naproxen 3,6 mmHg).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Oral verabreichtes Etoricoxib wird gut resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt ca. 100 %. Die maximale Plasmakonzentration (geometrisches Mittel von C_{max} = 3,6 µg/ml) wird nach einer Gabe von 120 mg einmal täglich nach Erreichen des Steady-State beim Erwachsenen unter Nüchternbedingungen nach ca. einer Stunde (T_{max}) erreicht. Der geometrische Mittelwert der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC_{0-24h}) beträgt 37,8 µg · h/ml. Die Pharmakokinetik von Etoricoxib verläuft innerhalb des klinischen Dosierungsbereichs linear.

Die Einnahme mit Nahrung (fettreiche Mahlzeit) hatte keinen Effekt auf den Grad der Resorption von Etoricoxib nach Einnahme einer Dosis von 120 mg. Die Resorptionsrate wurde beeinflusst, so dass die C_{max} um 36 % verringert und die T_{max} um 2 Stunden verlängert wurde. Diese Daten werden nicht als klinisch bedeutsam erachtet. In klinischen Studien wurde Etoricoxib ohne Rücksicht auf die Nahrungsaufnahme verabreicht.

Verteilung

Etoricoxib wird beim Menschen in einem Konzentrationsbereich zwischen 0,05–5 µg/ml zu ca. 92 % an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen im Steady-State (V_{ss}) beim Menschen beträgt ca. 120 l.

Etoricoxib ist bei Ratten und Kaninchen plazentagängig und überwindet bei Ratten die Blut-Hirn-Schranke.

Metabolismus

Etoricoxib wird weitgehend metabolisiert, weniger als 1 % der Ausgangssubstanz

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DER ARZNEIMITTEL (Fachinformation)



ARCOXIA®

wird im Urin wiedergefunden. Der Hauptweg der Metabolisierung für die Bildung des 6'-Hydroxymethyl-Derivates wird durch CYP-Enzyme katalysiert. CYP3A4 scheint *in vivo* zur Metabolisierung von Etoricoxib beizutragen. *In-vitro*-Studien legen nahe, dass auch CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 und CYP2C19 die Hauptmetabolisierung katalysieren können, jedoch wurden ihre Rollen noch nicht quantitativ *in vivo* untersucht.

Beim Menschen wurden fünf Metaboliten identifiziert. Der Hauptmetabolit von Etoricoxib ist das 6'-Carboxylsäure-Derivat, das oxidativ aus dem 6'-Hydroxymethyl-Derivat gebildet wird. Diese Hauptmetaboliten weisen entweder keine messbare Aktivität oder nur eine schwache Aktivität bei der Hemmung der COX-2 auf. Keiner dieser Metaboliten hemmt die COX-1.

Elimination

Nach intravenöser Verabreichung einer radioaktiv markierten Einzeldosis von 25 mg Etoricoxib an gesunde Probanden wurden 70 % der Radioaktivität im Urin und 20 % in den Fäzes wiedergefunden, vor allem in Form von Metaboliten. Weniger als 2 % wurden unverändert wiedergefunden.

Die Elimination von Etoricoxib erfolgt fast ausschließlich über Metabolisierung gefolgt von renaler Ausscheidung. Steady-State-Konzentrationen von Etoricoxib werden nach einmal täglicher Verabreichung von 120 mg innerhalb von sieben Tagen erreicht; das Akkumulationsverhältnis beträgt etwa 2, was einer Akkumulationshalbwertszeit von ca. 22 Stunden entspricht. Die geschätzte Plasma-Clearance beträgt ca. 50 ml/min nach intravenöser Verabreichung einer 25-mg-Dosis.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten: Die Pharmakokinetik ist bei älteren (65 Jahre und älter) und jüngeren Patienten vergleichbar.

Geschlecht: Die Pharmakokinetik von Etoricoxib ist bei Männern und Frauen vergleichbar.

Leberinsuffizienz: Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5–6), die Etoricoxib 60 mg einmal täglich erhielten, war die mittlere AUC um ca. 16 % größer als bei gesunden Probanden unter demselben Behandlungsregime. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 7–9), die **jeden zweiten Tag** 60 mg Etoricoxib erhielten, entsprach die mittlere AUC jener von gesunden Probanden, die 60 mg Etoricoxib einmal täglich erhielten; 30 mg Etoricoxib einmal täglich wurde bei dieser Population nicht untersucht. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score ≥ 10) liegen keine klinischen oder pharmakokinetischen Studiendaten vor (siehe 4.2 und 4.3).

Niereninsuffizienz: Die Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 120 mg Etoricoxib bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz oder dialysepflichtigen Patienten mit einer Niereninsuffizienz im Endstadium unterschied sich nicht signifikant von der bei gesunden Probanden. Der Anteil der Hämodialyse an der Elimination war zu vernach-

lässigen (Dialyse-Clearance ca. 50 ml/min) (siehe 4.3 und 4.4).

Kinder: Die Pharmakokinetik von Etoricoxib wurde bei Kindern (< 12 Jahre) nicht untersucht.

In einer Pharmakokinetik-Studie (n = 16) mit Jugendlichen (12–17 Jahre alt) entsprach die Pharmakokinetik bei den Jugendlichen mit einem Gewicht von 40–60 kg unter Etoricoxib 60 mg einmal täglich und bei denen mit einem Gewicht über 60 kg unter Etoricoxib 90 mg einmal täglich etwa der Pharmakokinetik bei Erwachsenen unter Etoricoxib 90 mg einmal täglich. Verträglichkeit und Wirksamkeit von Etoricoxib wurden bei pädiatrischen Patienten nicht untersucht (siehe 4.2, *Anwendung bei Kindern und Jugendlichen*).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Studien erwies sich Etoricoxib nicht als genotoxisch. Bei Mäusen war Etoricoxib nicht kanzerogen. Bei Ratten entwickelten sich nach täglicher Verabreichung über ca. 2 Jahre von mehr als dem Doppelten der täglichen Humandosis [90 mg] (basierend auf der systemischen Exposition) hepatozelluläre Adenome und Follikelzelladenome der Schilddrüse. Die bei Ratten beobachteten hepatozellulären Adenome und Follikelzelladenome der Schilddrüse werden als Folge eines für Ratten spezifischen Mechanismus, der in Beziehung zu der hepatischen CYP-Enzyminduktion steht, angesehen. Beim Menschen wurde keine hepatische CYP3A-Enzyminduktion durch Etoricoxib nachgewiesen.

Bei Ratten nahm die gastrointestinale Toxizität von Etoricoxib mit Dosierung und Expositionszeit zu. In der 14-wöchigen Toxizitätsstudie verursachte Etoricoxib gastrointestinale Ulzera bei Expositionen, die höher waren als die beim Menschen bei therapeutischer Dosierung beobachtete. In der 53- und der 106-wöchigen Toxizitätsstudie wurden gastrointestinale Ulzera auch bei Expositionen gesehen, die den beim Menschen unter therapeutischer Dosierung beobachteten vergleichbar waren. Bei hoher Exposition wurden beim Hund renale und gastrointestinale Anomalien gesehen.

Etoricoxib erwies sich in Reproduktionsstudien an Ratten bei Dosierungen von 15 mg/kg/Tag als nicht teratogen (dies entspricht ca. dem 1,5-Fachen der täglichen Humandosis [90 mg], basierend auf der systemischen Exposition). Bei Kaninchen wurde eine behandlungsbedingte Zunahme kardiovaskulärer Missbildungen bei Expositionen beobachtet, die unterhalb der klinischen Exposition bei therapeutischer Humandosis (90 mg) lagen. Jedoch wurden keine behandlungsbedingten äußerlichen oder skeletalen Missbildungen bei den Feten beobachtet. Bei Ratten und Kaninchen kam es zu einer dosisabhängigen Zunahme der Abgänge nach Implantation bei Expositionen, die größer oder gleich dem 1,5-Fachen der Humanexposition waren (siehe 4.3 und 4.6).

Etoricoxib tritt in die Milch säugender Ratten in Konzentrationen über, die ca. dem Doppelten der Plasmakonzentration entsprechen. Bei Jungtieren wurde eine Verringe-

rung des Körpergewichts nach einer Exposition mit Milch von Muttertieren, die Etoricoxib während der Laktation erhielten, festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Tablettenkern: Calciumhydrogenphosphat, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Mikrokristalline Cellulose.

Tablettenüberzug: Carnaubawachs, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Triacetin. Die 30-mg-, 60-mg- und 120-mg-Filtabletten enthalten ferner Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172) und Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

ARCOXIA® 30 mg Filtabletten: Aluminium/Aluminium-Bliesterpackung in Pakungen zu 28 Filtabletten. Klinikpackungen zu 28 Filtabletten.

ARCOXIA® 60 mg Filtabletten: Aluminium/Aluminium-Bliesterpackung in Pakungen zu 7, 20, 50, 100 Filtabletten. Klinikpackungen zu 100 (2 \times 50) Filtabletten.

ARCOXIA® 90 mg Filtabletten: Aluminium/Aluminium-Bliesterpackung in Pakungen zu 7, 20, 50, 100 Filtabletten. Klinikpackungen zu 100 (2 \times 50) Filtabletten.

ARCOXIA® 120 mg Filtabletten: Aluminium/Aluminium-Bliesterpackung in Pakungen zu 7, 14, 28 Filtabletten. Klinikpackungen zu 100 (2 \times 50) Filtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Hinweise.

7. INHABER DER ZULASSUNG

MSD SHARP & DOHME GMBH
Lindenplatz 1
85540 Haar
Postanschrift:
Postfach 1202
85530 Haar
Telefon: 0800/673 673 673
Telefax: 0800/673 673 329
E-Mail: e-mail@msd.de

Mitvertrieb durch:
MSD CHIBROPHARM GMBH
85530 Haar
DIECKMANN ARZNEIMITTEL GMBH
85530 Haar
CHIBRET PHARMAZEUTISCHE GMBH
85530 Haar
VARIPHARM ARZNEIMITTEL GMBH
85530 Haar

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DER ARZNEIMITTEL (Fachinformation)

ARCOXIA®



8. ZULASSUNGSNUMMERN

ARCOXIA® 30 mg Filmtabletten:
66968.00.00

ARCOXIA® 60 mg Filmtabletten:
59863.00.00

ARCOXIA® 90 mg Filmtabletten:
59863.01.00

ARCOXIA® 120 mg Filmtabletten:
59863.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

ARCOXIA® 30 mg Filmtabletten:
19. September 2007

ARCOXIA® 60 mg/90 mg/120 mg Film-
tabletten:
23. August 2004/13. Februar 2007

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2009

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Diese Arzneimittel enthalten einen Stoff, des-
sen Wirkungen in der medizinischen Wis-
senschaft noch nicht allgemein bekannt
sind.

ACX-GPC-2008 08 25/EUSPC072009/
Final for Variation 23/ACX-EU-20081673
INR:10018/07-2009

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin

8.9 Fachinformation Xeloda®

Fachinformation


Xeloda®

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Xeloda® 150 mg Filmtabletten.
Xeloda® 500 mg Filmtabletten.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Xeloda 150 mg Filmtabletten

150 mg Capecitabin
Sonstiger Bestandteil: 15,6 mg wasserfreie Lactose.

Xeloda 500 mg Filmtabletten

500 mg Capecitabin
Sonstiger Bestandteil: 52 mg wasserfreie Lactose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Xeloda 150 mg Filmtabletten

Hell pfirsichfarbene, bikonvexe, längliche Filmtablette mit dem Aufdruck „150“ auf der einen und „Xeloda“ auf der anderen Seite.

Xeloda 500 mg Filmtabletten

Pfirsichfarbene, bikonvexe, längliche Filmtablette mit dem Aufdruck „500“ auf der einen und „Xeloda“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Xeloda ist zur adjuvanten Behandlung von Patienten nach Operation eines Kolonkarzinoms im Stadium III (Dukes Stadium C) indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

Xeloda ist zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

Xeloda ist in Kombination mit einem Platinhaltigen Anwendungsschema als *First-line*-Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

Xeloda ist in Kombination mit Docetaxel (siehe Abschnitt 5.1) zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie indiziert. Eine frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben. Xeloda ist außerdem als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom indiziert, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthracyclinen versagt hat oder eine weitere Anthracyclinbehandlung nicht angezeigt ist.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Xeloda sollte ausschließlich von einem entsprechend qualifizierten Arzt verordnet werden, der Erfahrung in der Anwendung antineoplastischer Wirkstoffe besitzt. Die Xeloda Tabletten sollten innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit mit Wasser geschluckt werden. Bei einem Fortschreiten der Erkrankung oder beim Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen soll die Behandlung abgebrochen werden. Berechnungen für die Standarddosierung und für reduzierte

Dosierungen entsprechend der Körperoberfläche werden für Xeloda Anfangsdosierungen von 1250 mg/m² und 1000 mg/m² in den Tabellen 1 und 2 dargestellt.

Dosierungsempfehlung
(siehe Abschnitt 5.1):

Monotherapie

Kolon-, Kolorektal- und Mammakarzinom

Die empfohlene Anfangsdosis von Xeloda als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Kolonkarzinoms, zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms oder zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms beträgt 1250 mg/m² zweimal täglich (morgens und abends; entsprechend einer gesamten Tagesdosis von 2500 mg/m²) über 14 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause.

Als Dauer der adjuvanten Behandlung von Patienten mit einem Kolonkarzinom im Stadium III werden insgesamt 6 Monate empfohlen.

Kombinationstherapie

Kolon-, Kolorektal- und Magenkarzinom

In der Kombinationstherapie sollte die empfohlene Anfangsdosis von Xeloda im Falle einer zweimal täglichen Einnahme über 14 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause, auf 800–1000 mg/m² reduziert werden. Im Falle einer fortdauernden Einnahme sollte die Anfangsdosis von Xeloda auf 625 mg/m² zweimal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 5.1). Der Einschluss biologischer Wirkstoffe in die Kombinationstherapie hat keinen Einfluss auf die Xeloda Anfangsdosis.

Bei Patienten, die die Xeloda Cisplatin-Kombination erhalten sollen, wird vor der Cisplatin-Gabe entsprechend der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Cisplatin eine Prämedikation zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Hydratation und Antiemetese begonnen. Bei Patienten, die die Xeloda Oxaliplatin-Kombination erhalten sollen, wird eine antiemetische Prämedikation entsprechend der Zusammenfassung der Merkmale von Oxaliplatin empfohlen. Die empfohlene Behandlungsdauer

der adjuvanten Therapie von Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium III beträgt 6 Monate.

Mammakarzinom

In der Kombinationstherapie mit Docetaxel beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Xeloda 1250 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause (Tabelle 1), kombiniert mit 75 mg/m² Docetaxel als einstündige intravenöse Infusion alle drei Wochen. Für Patienten, die die Kombinationstherapie aus Xeloda und Docetaxel erhalten, sollte vor der Gabe von Docetaxel, entsprechend der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Docetaxel, eine Prämedikation mit einem oralen Kortikosteroid, wie z. B. Dexamethason, erfolgen.

Xeloda Dosisberechnungen

Siehe Tabellen 1 und 2

Dosisanpassung im Verlauf der Behandlung:

Allgemeines

Die Nebenwirkungen von Xeloda können durch symptomatische Behandlung und/oder eine Änderung der Dosierung (Unterbrechung der Behandlung oder Dosisreduzierung) beherrscht werden. Wenn die Dosis reduziert wurde, sollte sie zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr erhöht werden. Bei Unverträglichkeiten, die sich nach der Beurteilung des behandelnden Arztes wahrscheinlich nicht schwerwiegend oder lebensbedrohend ausprägen werden, wie z. B. Alopecie, Geschmacksveränderungen oder Nagelstörungen, kann die Behandlung unter Beibehaltung der selben Dosierung ohne Dosisreduktion oder Unterbrechung der Behandlung fortgesetzt werden. Patienten, die Xeloda einnehmen, sollen über die Notwendigkeit unterrichtet werden, die Behandlung sofort zu unterbrechen, wenn Nebenwirkungen mäßiger oder schwerer Ausprägung auftreten. Wenn eine Einnahme von Xeloda aufgrund von Nebenwirkungen ausgelassen wurde, soll sie nicht ersetzt werden. Je nach Schweregrad der Nebenwir-

Tabelle 1 Berechnung der Standarddosierung sowie von reduzierten Dosierungen entsprechend der Körperoberfläche für eine Xeloda Anfangsdosierung von 1250 mg/m²

	Dosierung 1250 mg/m ² (zweimal täglich)				
	Standard-dosis	Anzahl der 150 mg und/oder 500 mg Tabletten pro Einnahme (jede Einnahme erfolgt morgens und abends)		Reduzierte Dosis (75 %)	Reduzierte Dosis (50 %)
	1250 mg/m ²	150 mg	500 mg	950 mg/m ²	625 mg/m ²
Körperoberfläche (m ²)	Dosis pro Einnahme (mg)			Dosis pro Einnahme (mg)	Dosis pro Einnahme (mg)
≤ 1,26	1500	–	3	1150	800
1,27 – 1,38	1650	1	3	1300	800
1,39 – 1,52	1800	2	3	1450	950
1,53 – 1,66	2000	–	4	1500	1000
1,67 – 1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79 – 1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93 – 2,06	2500	–	5	1950	1300
2,07 – 2,18	2650	1	5	2000	1300
≥ 2,19	2800	2	5	2150	1450

Fachinformation

Xeloda®Tabelle 2 Berechnung der Standarddosierung sowie von reduzierten Dosierungen entsprechend der Körperoberfläche für eine Xeloda Anfangsdosierung von 1000 mg/m²

Körper- oberfläche (m ²)	Dosierung 1000 mg/m ² (zweimal täglich)				
	Standard- dosis 1000 mg/m ²	Anzahl der 150 mg und/oder 500 mg Tabletten pro Einnahme (jede Einnahme erfolgt morgens und abends)		Reduzierte Dosis (75 %) 750 mg/m ²	Reduzierte Dosis (50 %) 500 mg/m ²
	Dosis pro Einnahme (mg)	150 mg	500 mg	Dosis pro Einnahme (mg)	Dosis pro Einnahme (mg)
≤ 1,26	1150	1	2	800	600
1,27 – 1,38	1300	2	2	1000	600
1,39 – 1,52	1450	3	2	1100	750
1,53 – 1,66	1600	4	2	1200	800
1,67 – 1,78	1750	5	2	1300	800
1,79 – 1,92	1800	2	3	1400	900
1,93 – 2,06	2000	–	4	1500	1000
2,07 – 2,18	2150	1	4	1600	1050
≥ 2,19	2300	2	4	1750	1100

Tabelle 3 Übersicht zur Xeloda Dosisreduktion (3-wöchiger Therapiezyklus oder fortdauernde Behandlung)

Toxizität Grad*	Dosisänderungen während des Behandlungszyklus	Dosierungs- anpassung für den nächsten Zyklus (% der Startdosis)
• Grad 1	Höhe der Dosis beibehalten	Höhe der Dosis beibehalten
• Grad 2		
– erstmaliges Auftreten	Behandlung unterbrechen, bis eine Rückbildung auf Grad 0–1 erreicht wurde	100 %
– zweites Auftreten		75 %
– drittes Auftreten		50 %
– viertes Auftreten	Behandlung endgültig abbrechen	Nicht zutreffend
• Grad 3		
– erstmaliges Auftreten	Behandlung unterbrechen, bis eine Rückbildung auf Grad 0–1 erreicht wurde	75 %
– zweites Auftreten		50 %
– drittes Auftreten		Nicht zutreffend
• Grad 4		
– erstmaliges Auftreten	Behandlung endgültig abbrechen <i>Oder</i> Falls der Arzt eine Weiterführung der Behandlung für den Patienten für sinnvoll erachtet, Behandlung unterbrechen, bis eine Rückbildung auf Grad 0–1 erreicht wurde	50 %
– zweites Auftreten	Behandlung endgültig abbrechen	Nicht zutreffend

* Entsprechend der Common Toxicity Criteria (Version 1) des National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) oder der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des Cancer Therapy Evaluation Program des US National Cancer Institute, Version 3.0. Zu Hand-Fuß-Syndrom und Hyperbilirubinämie siehe Abschnitt 4.4.

kungen werden folgende Dosismodifikationen empfohlen:

Siehe Tabelle 3

Hämatologie: Patienten mit Ausgangswerten einer Neutrophilenzahl von $< 1,5 \times 10^9/l$ und/oder Ausgangswerten einer Thrombozytenzahl $< 100 \times 10^9/l$ dürfen nicht mit Xeloda behandelt werden. Wenn ungeplante Laboruntersuchungen während eines Therapiezyklus einen Abfall der Neutrophilenzahl unter $1,0 \times 10^9/l$ oder der Plättchen-

zahl unter $75 \times 10^9/l$ zeigen, muss die Xeloda Behandlung unterbrochen werden.

Dosismodifikationen aufgrund von Nebenwirkungen bei Anwendung von Xeloda als 3-wöchiger Therapiezyklus in Kombination mit anderen Arzneimitteln:

Dosismodifikationen aufgrund von Nebenwirkungen bei Anwendung von Xeloda als 3-wöchiger Therapiezyklus in Kombination mit anderen Arzneimitteln sollten entsprechend Tabelle 3 (siehe oben) und den

jeweiligen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels der anderen Arzneimittel vorgenommen werden.

Wenn zu Beginn eines Therapiezyklus ein späterer Behandlungsbeginn mit entweder Xeloda oder den Kombinationspartnern angezeigt ist, sollten alle Arzneimittel solange ausgesetzt werden, bis die Voraussetzungen für die Wiederaufnahme der Behandlung mit allen Arzneimitteln erfüllt sind.

Wenn während eines Therapiezyklus Nebenwirkungen auftreten, die nach Ansicht des behandelnden Arztes nicht durch Xeloda verursacht sind, sollte Xeloda weiterhin gegeben und die Dosierung des anderen Arzneimittels gemäß der entsprechenden Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels angepasst werden.

Wenn das (die) andere(n) Arzneimittel endgültig abgesetzt werden muss (müssen), kann die Behandlung mit Xeloda wieder aufgenommen werden, wenn die Voraussetzungen hierfür erfüllt sind.

Dieser Hinweis ist für alle Indikationen und für alle speziellen Patientenpopulationen gültig.

Dosismodifikationen aufgrund von Nebenwirkungen bei fortdauernder Anwendung von Xeloda in Kombination mit anderen Arzneimitteln:

Dosismodifikationen aufgrund von Nebenwirkungen bei fortdauernder Anwendung von Xeloda in Kombination mit anderen Arzneimitteln sollten entsprechend Tabelle 3 (siehe oben) und den jeweiligen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels der anderen Arzneimittel vorgenommen werden.

Dosisanpassung bei bestimmten Patientengruppen:

Beeinträchtigung der Leberfunktion: Für eine Dosierungsempfehlung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung liegen keine ausreichenden Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit vor. Es liegen keine Informationen zu Leberfunktionsstörungen bei Zirrhose oder Hepatitis vor.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion: Xeloda ist bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion kontraindiziert (Ausgangswert der Kreatinin-Clearance bei Therapiebeginn $< 30 \text{ ml/min}$ [Cockcroft und Gault]). Die Häufigkeit von Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4 ist bei Patienten mit einer mäßigen Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Ausgangswert der Kreatinin-Clearance bei Therapiebeginn $30 - 50 \text{ ml/min}$) gegenüber der Gesamtbevölkerung erhöht. Bei Patienten mit einer mäßigen Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei Therapiebeginn wird eine Dosisreduktion auf 75 % der 1250 mg/m²-Startdosis empfohlen. Bei Patienten mit einer leichten Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Ausgangswert der Kreatinin-Clearance bei Therapiebeginn $51 - 80 \text{ ml/min}$) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Eine sorgfältige Überwachung und sofortige Behandlungsunterbrechung wird empfohlen, wenn der Patient ein unerwünschtes



Ereignis vom Grad 2, 3 oder 4 entwickelt, gefolgt von einer Dosisanpassung wie in der obenstehenden Tabelle 3 angeführt. Wenn die berechnete Kreatinin-Clearance während der Behandlung unter 30 ml/min abfällt, muss Xeloda abgesetzt werden. Die Empfehlungen zur Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion gelten gleichermaßen für die Monotherapie wie für die Kombinationstherapie (siehe auch den untenstehenden Abschnitt „Ältere Patienten“).

Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern (unter 18 Jahren).

Ältere Patienten: Eine Anpassung der Anfangsdosis ist während der Xeloda Monotherapie nicht erforderlich. Jedoch scheinen die Nebenwirkungen der Schweregrade 3 und 4 bei älteren Patienten (≥60 Jahre) häufiger zu sein als bei jüngeren. Bei Anwendung von Xeloda in Kombination mit anderen Arzneimitteln erlitten ältere Patienten (≥65 Jahre) mehr Nebenwirkungen der Schweregrade 3 und 4 – einschließlich solcher, die zu einem Absetzen der Therapie führten – als jüngere Patienten. Eine sorgfältige Überwachung von Patienten ab 60 Jahren wird empfohlen.

– **Bei Kombination mit Docetaxel:** Bei Patienten, die 60 Jahre oder älter waren, wurde eine Zunahme der behandlungsbedingten Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4 und der behandlungsbedingten schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Für Patienten, die 60 Jahre oder älter sind, wird eine Reduzierung der Anfangsdosis von Xeloda auf 75 % (950 mg/m² zweimal täglich) empfohlen. Wenn bei Patienten ab 60 Jahren, die mit einer reduzierten Xeloda Anfangsdosis in Kombination mit Docetaxel behandelt werden, keine Nebenwirkungen beobachtet werden, kann die Xeloda Dosis vorsichtig auf 1250 mg/m² zweimal täglich erhöht werden.

– **Bei Kombination mit Irinotecan:** Bei Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, wird eine Reduktion der Xeloda Anfangsdosis auf 800 mg/m² zweimal täglich empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

- Schwerwiegende und unerwartete Reaktionen bei Vorbehandlung mit Fluoropyrimidinen,
- Überempfindlichkeit gegen Capecitabin oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegen Fluorouracil,
- bekannter Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Mangel (DPD),
- Schwangerschaft und Stillzeit,
- schwere Leukopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie,
- schwere Beeinträchtigung der Leberfunktion,
- schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min),
- Behandlung mit Sorivudin oder dessen chemischen Verwandten, wie z. B. Brivudin (siehe Abschnitt 4.5),
- Wenn für eines der Arzneimittel der Kombinationstherapie Gegenanzeigen vorliegen, darf dieses Arzneimittel nicht angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zu den **dosislimitierenden Nebenwirkungen** gehören Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Mundschleimhautentzündung sowie das Hand-Fuß-Syndrom (Hand-Fuß-Hautreaktion, palmoplantare Erythrodysästhesie). Die meisten Nebenwirkungen sind reversibel und erfordern kein endgültiges Abbrechen der Therapie, obwohl die Dosierung möglicherweise unterbrochen oder reduziert werden muss.

Diarrhö: Patienten mit schwerer Diarrhö sollen sorgfältig überwacht und im Falle einer Dehydrierung mit Flüssigkeit und einem Elektrolytersatz versorgt werden. Es kann eine Therapie mit Standard-Antidiarrhoika (z. B. Loperamid) erfolgen. NCIC CTC Grad 2 Diarrhö wird definiert als eine Erhöhung auf 4 bis 6 Stuhlgänge pro Tag oder als nächtlicher Stuhlgang. Grad 3 Diarrhö als eine Erhöhung auf 7 bis 9 Stuhlgänge pro Tag oder Inkontinenz und Malabsorption, und Grad 4 als eine Erhöhung auf ≥10 Stuhlgänge pro Tag oder überwiegend blutige Diarrhö oder die Notwendigkeit einer parenteralen Ernährung. Erforderlichenfalls muss die Dosis angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Dehydrierung: Eine Dehydrierung muss vermieden oder bei ihrem Beginn ausgeglichen werden. Patienten mit Gewichtsverlust, Asthenie, Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall können schnell dehydrieren. Bei Auftreten einer Dehydrierung vom Grad 2 oder höher muss die Xeloda Behandlung sofort unterbrochen und die Dehydrierung ausgeglichen werden. Die Behandlung darf erst wieder aufgenommen werden, wenn der Patient rehydriert ist und die etwaigen Ursachen der Dehydrierung beseitigt wurden oder unter Kontrolle sind. Erforderlichenfalls müssen Dosisanpassungen gemäß dem zugrunde liegenden unerwünschten Ereignis erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Hand-Fuß-Syndrom (auch als Hand-Fuß-Hautreaktion oder palmoplantare Erythrodysästhesie oder durch Chemotherapie induziertes akrales Erythem bekannt). Grad 1 Hand-Fuß-Syndrom wird definiert durch Taubheitsgefühl, Dysästhesie/Parästhesie, Kribbeln, schmerzlose Schwellungen oder Erythem der Hände und/oder Füße und/oder Beschwerden, die den Alltag nicht beeinträchtigen. Grad 2 Hand-Fuß-Syndrom wird definiert durch schmerzhaftes Erythem und Schwellung der Hände und/oder Füße und/oder Beschwerden, die die Aktivitäten des Patienten im täglichen Leben beeinträchtigen. Grad 3 Hand-Fuß-Syndrom wird definiert durch feuchte Abschuppungen, Geschwürbildung, Blasenbildung und starke Schmerzen an den Händen und/oder Füßen und/oder starke Beschwerden, die es für den Patienten unmöglich machen zu arbeiten oder Aktivitäten des täglichen Lebens auszuführen. Falls ein Grad 2 oder 3 Hand-Fuß-Syndrom auftritt, soll die Verabreichung von Xeloda unterbrochen werden, bis die Beschwerden verschwinden oder die Intensität sich auf Grad 1 vermindert. Die Xeloda Dosis soll nach einem Grad 3 Hand-Fuß-Syndrom reduziert werden. Bei Anwendung von Xeloda in Kombination mit Cisplatin wird

die Gabe von Vitamin B₆ (Pyridoxin) zur symptomatischen oder sekundär-prophylaktischen Behandlung des Hand-Fuß-Syndroms nicht empfohlen, da eine Abnahme der Wirksamkeit von Cisplatin durch Vitamin B₆ in der Literatur beschrieben ist.

Kardiotoxizität: Kardiotoxizität, die Myokardinfarkt, Angina pectoris, Arrhythmie, kardiogenen Schock, plötzlichen Herztod und Veränderungen im EKG umfasst, wurde mit der Therapie mit fluorierten Pyrimidinen in Verbindung gebracht. Diese Nebenwirkungen können bei Patienten mit einer Erkrankung der Herzkranzgefäße in der Vorgeschichte häufiger auftreten. Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und Kardiomyopathie sind bei Patienten beobachtet worden, die Xeloda erhalten haben. Die Anwendung bei Patienten, aus deren Vorgeschichte schwere Herzerkrankungen, Arrhythmien und Angina pectoris bekannt sind, darf nur mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.8).

Hypo- oder Hyperkalzämie: Über Hypo- oder Hyperkalzämie wurde während der Behandlung mit Xeloda berichtet. Bei Patienten mit vorbestehender Hypo- oder Hyperkalzämie ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.8).

Erkrankungen des zentralen oder peripheren Nervensystems: Bei Patienten mit Erkrankungen des zentralen oder peripheren Nervensystems, z. B. Hirnmetastasen oder Neuropathie, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.8).

Diabetes mellitus oder Störungen im Elektrolythaushalt: Vorsicht ist auch geboten bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Störungen im Elektrolythaushalt, da sich diese während der Behandlung mit Xeloda verschlechtern können.

Antikoagulation mit Kumin-Derivaten: In einer Interaktionsstudie, in der eine Einzeldosis von Warfarin verabreicht wurde, wurde eine signifikante Zunahme der mittleren AUC von S-Warfarin um 57 % beobachtet. Dieses Ergebnis legt eine Wechselwirkung, wahrscheinlich aufgrund einer Hemmung des Isoenzym Cytochrom P450 2C9 durch Capecitabin, nahe. Bei Patienten, die gleichzeitig Xeloda und eine gerinnungshemmende Behandlung mit oralen Kumin-Derivaten erhalten, sollte die Blutgerinnung (Prothrombinratio [INR] oder Prothrombinzeit) engmaschig überwacht und die Dosis des Antikoagulans entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.5).

Beeinträchtigung der Leberfunktion: Da Daten zur Verträglichkeit und Wirksamkeit bei Patienten mit Leberschäden fehlen, sollte die Anwendung von Xeloda bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung sorgfältig überwacht werden, unabhängig vom Vorhandensein von Lebermetastasen. Die Gabe von Xeloda sollte unterbrochen werden, wenn behandlungsbedingte Erhöhungen des Bilirubinwertes von >3,0-mal der oberen Grenze des Normalbereiches (ULN) oder behandlungsbedingte Erhöhungen der hepatischen Aminotransferasen (ALT, AST) von 2,5-mal der oberen Grenze des Normalbereiches (ULN) auftreten.

Fachinformation

Xeloda®

ten. Die Behandlung mit Xeloda als Monotherapie kann wieder aufgenommen werden, wenn der Bilirubinwert auf $\leq 3,0 \times$ ULN abnimmt bzw. die Werte für die hepatischen Aminotransferasen auf $\leq 2,5 \times$ ULN abnehmen.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion: Die Häufigkeit von Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4 ist bei Patienten mit einer mäßigen Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) gegenüber der Gesamtbevölkerung erhöht (siehe Abschnitt 4.2 und 4.3).

Da dieses Arzneimittel wasserfreie Lactose als sonstigen Bestandteil enthält, sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln:

Kumarin-Antikoagulantien und deren Derivate: Veränderte Koagulationsparameter und/oder Blutungen wurden von Patienten berichtet, die Xeloda gleichzeitig mit Kuma-rinderivaten wie Warfarin oder Phenprocou-mon als Antikoagulantien erhielten. Diese Reaktionen traten innerhalb weniger Tage und bis zu mehreren Monaten nach Beginn der Therapie mit Xeloda auf, und, in wenigen Fällen, bis zu einem Monat nach Absetzen von Xeloda. In einer klinischen Interaktions-studie zur Pharmakokinetik erhöhte die Be-handlung mit Xeloda nach einer Einmalgabe von 20 mg Warfarin die AUC von S-Warfarin um 57 %, mit einer Zunahme der INR (Pro-thrombinratio) um 91 %. Da der Metabolis-mus von R-Warfarin unbeeinflusst blieb, weisen diese Ergebnisse darauf hin, dass Capecitabin das Isoenzym 2C9 hemmt, je-doch keinen Einfluss auf die Isoenzyme 1A2 und 3A4 ausübt. Patienten, die Kuma-rinderivate als Antikoagulantien gleichzeitig mit Xeloda erhalten, sollten regelmäßig auf Ver-änderungen der Koagulationsparameter (PT oder INR) überwacht werden, und die Dosis des Antikoagulans sollte entsprechend an-gepasst werden.

Phenytoin: Bei gleichzeitiger Anwendung von Xeloda mit Phenytoin wurde über erhöhte Phenytoin-Plasmakonzentrationen, die vereinzelt zu Symptomen einer Pheny-toinvergiftung führten, berichtet. Patienten, die Phenytoin gleichzeitig mit Xeloda ein-nehmen, sollten regelmäßig auf erhöhte Phenytoin-Plasmakonzentrationen hin über-wacht werden.

Folinsäure: Eine Interaktionsstudie mit Xeloda und Folinsäure ergab, dass Folin-säure keinen wesentlichen Effekt auf die Pharmakokinetik von Xeloda und seine Me-taboliten ausübt. Folinsäure hat jedoch ei-nen Einfluss auf die Pharmakodynamik von Xeloda, dessen Toxizität durch Folinsäure erhöht werden kann: Die maximale verträ-gliche Dosis (MTD) lag bei alleiniger Gabe von Xeloda in der intermittierenden Dose-

lung bei 3000 mg/m²/Tag; sie betrug hinge-gen nur 2000 mg/m²/Tag bei kombinierter Gabe von Xeloda und Folinsäure (zweimal täglich 30 mg).

Sorivudin und Analoga: Es wurde eine klinisch signifikante Wechselwirkung zwi-schen Sorivudin und 5-FU beschrieben, die auf einer Hemmung der Dihydropyrimi-din-Dehydrogenase durch Sorivudin beruht. Diese Wechselwirkung, die zu einer erhöh-ten Fluoropyrimidin-Toxizität führt, ist poten-ziell tödlich. Daher darf Xeloda nicht zusam-men mit Sorivudin oder dessen chemischen Verwandten, wie z. B. Brivudin, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Nach dem Ende einer Behandlung mit Sorivudin oder dessen chemischen Verwandten, wie z. B. Brivudin, muss mindestens 4 Wochen ge-wartet werden, bevor die Therapie mit Xeloda begonnen werden kann.

Antazida: Der Einfluss eines Aluminiumhy-droxid- und Magnesiumhydroxid-haltigen Antazidums auf die Pharmakokinetik von Capecitabin wurde untersucht. Es kam zu einem leichten Anstieg der Plasmakonzen-tration von Capecitabin sowie eines Meta-boliten (5'DFCR); es wurde keine Auswir-kung auf die 3 Hauptmetaboliten (5'DFUR, 5-FU und FBAL) beobachtet.

Allopurinol: Für 5-FU wurden Wechselwir-kungen mit Allopurinol beobachtet; mit mög-licher verminderter Wirksamkeit von 5-FU. Die gleichzeitige Anwendung von Allopuri-nol und Xeloda sollte vermieden werden.

Wechselwirkung mit Cytochrom P 450: Zu möglichen Wechselwirkungen mit den Isoenzymen 1A2, 2C9 und 3A4 siehe Wech-selwirkungen mit Kuma-rin-Antikoagulantien und deren Derivaten.

Interferon alfa: Die maximale verträgliche Dosis von Xeloda betrug bei einer Kombi-nation mit Interferon alfa-2a (3 Mio.I.E./m² täglich) 2000 mg/m² täglich, verglichen mit 3000 mg/m² täglich bei alleiniger Gabe von Xeloda.

Strahlentherapie: Die maximale verträgliche Dosis von Xeloda beträgt in der Mono-therapie mit dem intermittierenden Behand-lungsschema 3000 mg/m² täglich. Demge-genüber beträgt die maximale verträgliche Dosis von Xeloda bei Kombination mit einer Strahlentherapie beim Rektumkarzinom 2000 mg/m² täglich, unter Anwendung ent-weder eines kontinuierlichen Behandlungss-chemas oder einer täglichen Gabe von Montag bis Freitag während einer 6-wöchi-gen Strahlentherapie.

Oxaliplatin: Bei Anwendung von Capecita-bin in Kombination mit Oxaliplatin oder Oxa-liplatin/Bevacizumab traten keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Bioverfü-gbarkeit von Capecitabin oder dessen Meta-boliten bzw. von freiem oder gesamtem Platin auf.

Bevacizumab: Bevacizumab hatte keine klinisch signifikanten Wirkungen auf die pharmakokinetischen Parameter von Cape-citabin oder dessen Metaboliten in Gegen-wart von Oxaliplatin.

Wechselwirkung mit Nahrung: In sämtlichen klinischen Studien wurden die Patienten an-gewiesen, Xeloda innerhalb von 30 Minuten

nach einer Mahlzeit einzunehmen. Da die momentanen Sicherheits- und Wirksam-keitsdaten auf der Einnahme mit Nahrung basieren, wird die Einnahme von Xeloda mit Nahrung empfohlen. Eine Einnahme zusam-men mit Nahrung verringert die Resorptions-rate von Capecitabin (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Untersuchungen zur Behandlung von Schwangeren mit Xeloda liegen nicht vor; es ist jedoch davon auszugehen, dass die Verabreichung von Xeloda während der Schwangerschaft zur Schädigung des Feten führen kann. In reproduktionstoxikologi-schen Prüfungen am Tier führte die Anwen-dung von Xeloda zu Embryofetalität und Teratogenität. Diese Resultate sind bei Fluoropyrimidin-Derivaten zu erwarten. Während der Schwangerschaft ist Xeloda kontraindi-ziert. Gebärfähigen Frauen ist von einer Schwangerschaft während der Behandlung mit Xeloda abzuraten. Wird die Patientin während der Behandlung mit Xeloda schwanger, muss auf die mögliche Gefähr-dung des Feten hingewiesen werden.

Ob Xeloda in die Muttermilch übertritt, ist nicht bekannt. In laktierenden Mäusen wur-den relevante Mengen an Capecitabin und seinen Metaboliten in der Milch gefunden. Während einer Xeloda Therapie sollte abge-stillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Xeloda hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Xeloda kann Schwindel, Müdigkeit und Übelkeit verursa-chen.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Xeloda basiert auf den Daten von mehr als 3000 Pa-tienten, die mit Xeloda als Monotherapie oder in Kombinationstherapie mit verschie-denen Chemotherapieschemata in mehre-ren Indikationen behandelt wurden. Die Si-cherheitsprofile der Xeloda Monotherapie sind in den Patientenpopulationen mit me-tastasiertem Mammakarzinom, mit metasta-siertem Kolorektalkarzinom und mit adjuvant behandeltem Kolonkarzinom vergleichbar. Zu den Einzelheiten der Hauptstudien, ein-schließlich Studiendesign und Wirksam-keitsergebnisse, siehe Abschnitt 5.1.

Die am häufigsten berichteten und/oder kli-nisch relevanten Nebenwirkungen, die mit der Behandlung zusammenhängen, waren gastrointestinale Störungen (insbesondere Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmer-zen, Stomatitis), Hand-Fuß-Syndrom (pal-moplantare Erythrodyasesthesie), Abge-schlagenheit, Asthenie, Anorexie, Kardioto-xizität, erhöhte Nierenfunktionsfunktion bei Pa-tienten mit vorbestehender eingeschränkter Nierenfunktion und Thrombose/Embolie.

b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die durch den Prüflarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder mittel-

Fachinformation



Xeloda®

Tabelle 4 Zusammenfassung der behandlungsbedingten Nebenwirkungen, die von Patienten unter Xeloda Monotherapie berichtet wurden

Körpersystem	Sehr häufig Alle Schweregrade	Häufig Alle Schweregrade	Gelegentlich Schwerwiegende oder lebensbedrohliche (Grad 3–4) oder als medizinisch relevant betrachtete Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	–	Herpes-Virusinfektion, Nasopharyngitis, Infektionen der unteren Atemwege	Sepsis, Infektionen der Harnwege, Zellulitis, Tonsillitis, Pharyngitis, orale Candidiasis, Influenza, Gastroenteritis, Pilzinfektion, Infektion, Zahnabszess
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	–	–	Lipom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	–	Neutropenie, Anämie	Febrile Neutropenie, Panzytopenie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, hämolytische Anämie, Erhöhung der <i>International Normalised Ratio</i> (INR)/Prothrombinzeit verlängert
Erkrankungen des Immunsystems	–	–	Hypersensitivität
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie	Dehydrierung, verminderter Appetit, Gewichtsabnahme	Diabetes, Hypokaliämie, Appetitstörung, Unterernährung, Hypertriglyzeridämie
Psychiatrische Erkrankungen	–	Schlaflosigkeit, Depression	Verwirrtheit, Panikattacken, gedrückte Stimmung, verminderte Libido
Erkrankungen des Nervensystems	–	Kopfschmerzen, Lethargie, Schwindel, Parästhesie, Störungen des Geschmacksempfindens	Aphasie, Beeinträchtigung des Gedächtnisses, Ataxie, Synkopen, Gleichgewichtsstörungen, sensorische Störungen, periphere Neuropathie
Augenerkrankungen	–	Erhöhter Tränenfluss, Konjunktivitis, Augenreizung	Reduzierte Sehschärfe, Doppelsehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	–	–	Vertigo, Ohrenschmerzen
Herzerkrankungen	–	–	Instabile Angina, Angina pectoris, Myokardischämie, Vorhofflimmern, Arrhythmie, Tachykardie, Sinustachykardie, Palpitationen
Gefäßerkrankungen	–	Thrombophlebitis	Tiefe Venenthrombose, Hypertonie, Punktblutungen, Hypotonie, Hitzewallungen, peripheres Kältegefühl
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	–	Dyspnö, Epistaxis, Husten, Rhinorrhö	Lungenembolie, Pneumothorax, Hämoptysie, Asthma, Belastungsdyspnö
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Stomatitis, Bauchschmerzen	Gastrointestinale Blutungen, Verstopfung, Oberbauchbeschwerden, Dyspepsie, Flatulenz, Mundtrockenheit	Darmverschluss, Aszites, Enteritis, Gastritis, Dysphagie, Unterbauchbeschwerden, Ösophagitis, Unwohlsein im Bauch, Gastroösophagusreflux, Kolitis, Blut im Stuhl
Leber- und Gallenerkrankungen	–	Hyperbilirubinämie, abweichende Leberfunktionswerte	Gelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Palmoplantares Erythrodysästhesie Syndrom	Ausschlag, Alopezie, Erythem, trockene Haut, Pruritus, Hyperpigmentierung der Haut, makuläre Rötung, Abschupung der Haut, Dermatitis, Pigmentierungsstörungen, Nagelstörungen	Hautgeschwüre, Rötung, Urtikaria, Lichtempfindlichkeitsreaktion, palmares Erythem, Schwellungen im Gesicht, Purpura
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	–	Gliederschmerzen, Rückenschmerzen, Arthralgie	Gelenkschwellung, Knochenschmerzen, Gesichtsschmerz, Skelettmuskelsteifheit, Muskelschwäche
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	–	–	Hydronephrose, Harninkontinenz, Hämaturie, Nykturie, Erhöhung des Kreatinin im Blut
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	–	–	Vaginalblutungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Abgeschlagenheit, Asthenie	Pyrexie, Lethargie, peripheres Ödem, Unwohlsein, Brustschmerzen	Ödem, Schüttelfrost, grippeartiges Krankheitsgefühl, Rigor, erhöhte Körpertemperatur
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	–	–	Blasenbildung, Überdosierung

April 2010

005254-C727 – Xeloda – n

5

Fachinformation

Xeloda®

bar mit der Anwendung von Xeloda in Zusammenhang gebracht werden, sind in Tabelle 4 für die Xeloda Monotherapie und in Tabelle 5 für die Kombinationstherapie mit verschiedenen Chemotherapieschemata in mehreren Indikationen angegeben. Zur Klassifizierung der Häufigkeit der Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien benutzt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Xeloda Monotherapie:

Tabelle 4 auf Seite 5 enthält die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Xeloda Monotherapie aus einer gepoolten Auswertung der Sicherheitsdaten von drei großen klinischen Studien mit > 1900 Patienten (Studien M66001, SO14695 und SO14796). Die Nebenwirkungen wurden der zugehörigen Häufigkeitsgruppe hinzugefügt entsprechend der Gesamtinzidenz aus der gepoolten Analyse.

Xeloda in der Kombinationstherapie:

Die Tabelle 5 enthält die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Kombinationstherapie von Xeloda mit verschiedenen Chemotherapieschemata in mehreren Indikationen, basierend auf den Sicherheitsdaten von mehr als 3000 Patienten. Die Nebenwirkungen wurden der zugehörigen Häufigkeitsgruppe („sehr häufig“ oder „häufig“) hinzugefügt entsprechend der höchsten Inzidenz in einer der großen klinischen Studien und wurden nur in die Tabelle aufgenommen, wenn sie **zusätzlich** zu denen bei Xeloda Monotherapie oder **in größerer Häufigkeit** als bei Xeloda Monotherapie beobachtet wurden (siehe Tabelle 4). Nebenwirkungen, die in der Xeloda Kombinationstherapie gelegentlich berichtet wurden, entsprechen denjenigen, die auch für die Xeloda Monotherapie oder die Monotherapie des Kombinationspartners – in der Literatur und/oder in der jeweiligen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels – berichtet wurden.

Einige dieser Nebenwirkungen werden häufig bei Anwendung des Kombinationspartners beobachtet, z. B. periphere sensorische Neuropathie bei Docetaxel oder Oxaliplatin oder Hypertonie bei Bevacizumab. Eine Verstärkung durch die Xeloda Therapie kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Siehe Tabelle 5

Erfahrungen nach der Markteinführung

Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden nach der Markteinführung beobachtet:

- Sehr selten: Tränenkanal-Stenose
- Sehr selten: Während klinischer Studien und nach Markteinführung wurde über Leberversagen und cholestatische Hepatitis berichtet.

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**Hand-Fuß-Syndrom**

(siehe Abschnitt 4.4):

Bei einer Capecitabin-Dosis von 1250 mg/m^2 zweimal täglich an den Tagen

1 bis 14 eines 3-wöchigen Behandlungszyklus wurden in Studien zur Capecitabin-Monotherapie, die Studien zur adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms, zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms und zur Behandlung des Mammakarzinoms umfassten, Hand-Fuß-Syndrome aller Schweregrade mit einer Häufigkeit von 53–60 % beobachtet. Im Capecitabin/Docetaxel-Arm zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms betrug die Häufigkeit 63 %. Bei einer Capecitabin-Dosis von 1000 mg/m^2 zweimal täglich an den Tagen 1 bis 14 eines 3-wöchigen Behandlungszyklus wurden in der Kombinationstherapie Hand-Fuß-Syndrome aller Schwere-

grade mit einer Häufigkeit von 22–30 % beobachtet.

Eine Meta-Analyse von 14 klinischen Studien mit Daten von mehr als 4700 Patienten, die mit Capecitabin als Monotherapie oder in Kombination mit verschiedenen Chemotherapie-Schemata in mehreren Indikationen behandelt worden waren (Kolon-, Kolorektal-, Magen- und Mammakarzinom), zeigte, dass Hand-Fuß-Syndrome aller Schweregrade bei 2066 (43 %) der Patienten nach einer medianen Zeit von 239 Tagen (95 % K.I. 201–288) nach Beginn der Capecitabin-Behandlung aufgetreten waren. Bei Verknüpfung aller Studien waren die folgen-

Tabelle 5 Zusammenfassung der behandlungsbedingten Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Xeloda in Kombinationstherapie behandelt wurden (**zusätzliche** oder **häufigere Nebenwirkungen** gegenüber Xeloda Monotherapie)

Körpersystem	Sehr häufig Alle Schweregrade	Häufig Alle Schweregrade
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	–	Herpes zoster, Infektionen der Harnwege, Mundcandidiasis, Infektionen der oberen Atemwege, Rhinitis, Influenza, Infektionen*, Herpes labialis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie*, Leukopenie*, Anämie*, neutropenisches Fieber*, Thrombozytopenie	Knochenmarksdepression, febrile Neutropenie*
Erkrankungen des Immunsystems	–	Hypersensitivität
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	verminderter Appetit	Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, Hypokalzämie, Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	–	Schlafstörungen, Angst
Erkrankungen des Nervensystems	Geschmacksveränderungen, Parästhesie und Dysästhesie, periphere Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie, Dysgeusie, Kopfschmerzen	Neurotoxizität, Tremor, Neuralgie, Überempfindlichkeitsreaktionen, Hypoästhesie
Augenerkrankungen	Erhöhte Tränensekretion	Sehstörungen, trockene Augen, Augenschmerzen, Sehschwäche, verschwommenes Sehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	–	Tinnitus, Hörschwäche
Herzkrankungen	–	Vorhofflimmern, Herzschämie/Herzinfarkt
Gefäßerkrankungen	Ödeme an den unteren Extremitäten, Hypertonie, Embolie* und Thrombose	Flushing, Hypotonie, hypertensive Krisen, Hitzewallung, Phlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Halsschmerzen, Pharynxdysästhesie	Schluckauf, Pharyngolaryngealschmerzen, Dysphonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Verstopfung, Dyspepsie	Blutungen im oberen Bauchbereich, Mundulzerationen, Gastritis, Spannungsgefühl im Bauch, Refluxgastroösophagitis, Mundschmerzen, Dysphagie, Rektalblutungen, Unterbauchbeschwerden, orale Dysästhesie, orale Parästhesie, orale Hypoästhesie, Bauchbeschwerden
Leber- und Gallenerkrankungen	–	Abweichende Leberfunktionswerte

Fachinformation


Xeloda®

Fortsetzung Tabelle 5

Körpersystem	Sehr häufig Alle Schweregrade	Häufig Alle Schweregrade
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie, Nagelstörungen	Hyperhidrose, erythematöse Rötung, Urtikaria, nächtliches Schwitzen
Skelettmuskulatur-, Binde- gewebs- und Knochen- krankungen	Myalgie, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten	Kieferschmerzen, Muskelspasmen, Trismus, Muskelschwäche
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	–	Hämaturie, Proteinurie, erniedrigte renale Kreatininclearance, Dysurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie, Schwäche, Lethargie*, Temperaturempfindlichkeit	Mukositis, Gliederschmerzen, Schmerzen, Schüttelfrost, Brustschmerzen, grippeähnliches Krankheitsgefühl, Fieber*, infusionsbedingte Reaktionen, Reaktionen an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Infusionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	–	Kontusion

* Jedem Term liegt die Häufigkeit der Nebenwirkungen aller Schweregrade zugrunde. Den Termen, die mit einem „+“ markiert sind, liegt die Häufigkeit der Nebenwirkungen vom Schweregrad 3–4 zugrunde. Die Nebenwirkungen werden entsprechend der höchsten Inzidenz angegeben, die in einer der großen klinischen Studien zur Kombinationstherapie beobachtet wurde.

den Kovariaten statistisch signifikant mit einem erhöhten Risiko verbunden, ein Hand-Fuß-Syndrom zu entwickeln: erhöhte Capecitabin-Anfangsdosis (in Gramm), verringerte kumulative Capecitabin-Dosis (0,1 · kg), erhöhte relative Dosis-Intensität in den ersten 6 Wochen, erhöhte Behandlungsdauer in der Studie (in Wochen), höheres Alter (in 10-Jahres-Inkrementen), weibliches Geschlecht sowie guter ECOG-Performance-Status zu Behandlungsbeginn (0 versus ≥ 1).

Diarrhö (siehe Abschnitt 4.4):

Xeloda kann eine Diarrhö hervorrufen, was bei bis zu 50 % der Patienten beobachtet wurde.

Die Ergebnisse einer Meta-Analyse von 14 klinischen Studien mit Daten von mehr als 4700 Patienten, die mit Capecitabin behandelt worden waren, zeigten, dass bei Verknüpfung aller Studien die folgenden Kovariaten statistisch signifikant mit einem erhöhten Risiko verbunden waren, eine Diarrhö zu entwickeln: erhöhte Capecitabin-Anfangsdosis (in Gramm), erhöhte Behandlungsdauer in der Studie (in Wochen), höheres Alter (in 10-Jahres-Inkrementen), weibliches Geschlecht. Folgende Kovariate waren statistisch signifikant mit einem erniedrigten Risiko verbunden, eine Diarrhö zu entwickeln: erhöhte kumulative Capecitabin-Dosis (0,1 · kg) und erhöhte relative Dosis-Intensität in den ersten 6 Wochen.

Kardiotoxizität (siehe Abschnitt 4.4):

Zusätzlich zu den in Tabelle 4 und 5 beschriebenen Nebenwirkungen waren, basierend auf einer gepoolten Auswertung der klinischen Sicherheitsdaten von 7 klinischen Studien mit 949 Patienten (2 Phase-III- und 5 Phase-II-Studien beim metastasierten Kolorektalkarzinom und metastasierten Mammarkarzinom), die folgenden Nebenwirkungen

gen mit einer Inzidenz von weniger als 0,1 % mit der Xeloda Monotherapie verbunden: Kardiomyopathie, Herzversagen, plötzlicher Herztod und ventrikuläre Extrasystolen.

Enzephalopathie:

Zusätzlich zu den in Tabelle 4 und 5 beschriebenen Nebenwirkungen und basierend auf der oben genannten gepoolten Auswertung der klinischen Sicherheitsdaten von 7 klinischen Studien war auch eine Enzephalopathie mit einer Inzidenz von weniger als 0,1 % mit der Xeloda Monotherapie verbunden.

d. Spezielle Patientengruppen
Ältere Patienten (siehe Abschnitt 4.2):

Eine Auswertung der Sicherheitsdaten von Patienten im Alter von 60 Jahren oder älter, die mit Xeloda als Monotherapie bzw. in Kombination mit Docetaxel behandelt wurden, zeigten eine Erhöhung der Inzidenz behandlungsbedingter Grad-3- und -4-Nebenwirkungen sowie behandlungsbedingter schwerwiegender Nebenwirkungen im Vergleich zu Patienten unter 60 Jahren. Patienten im Alter von 60 Jahren oder älter, die mit Xeloda plus Docetaxel behandelt wurden, setzten die Therapie auch vermehrt aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig ab, verglichen mit Patienten unter 60 Jahren.

Die Ergebnisse einer Meta-Analyse von 14 klinischen Studien mit Daten von mehr als 4700 Patienten, die mit Capecitabin behandelt worden waren, zeigten, dass bei Verknüpfung aller Studien ein höheres Alter (in 10-Jahres-Inkrementen) statistisch signifikant mit einem erhöhten Risiko, ein Hand-Fuß-Syndrom und eine Diarrhö zu entwickeln, und mit einem verringerten Risiko, eine Neutropenie zu entwickeln, verbunden war.

Geschlecht

Die Ergebnisse einer Meta-Analyse von 14 klinischen Studien mit Daten von mehr als 4700 Patienten, die mit Capecitabin behandelt worden waren, zeigten, dass bei Verknüpfung aller Studien das weibliche Geschlecht statistisch signifikant mit einem erhöhten Risiko, ein Hand-Fuß-Syndrom und eine Diarrhö zu entwickeln, und mit einem verringerten Risiko, eine Neutropenie zu entwickeln, verbunden war.

Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2):

Eine Auswertung der Sicherheitsdaten von Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion bei Behandlungsbeginn, die mit Xeloda in Monotherapie beim Kolorektalkarzinom behandelt wurden, zeigten eine Erhöhung der Inzidenz behandlungsbedingter Grad-3- und -4-Nebenwirkungen im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (36 % bei Patienten ohne beeinträchtigte Nierenfunktion [n = 268] versus 41 % bei Patienten mit leicht [n = 257] bzw. 54 % bei Patienten mit mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion [n = 59]) (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion musste die Dosis häufiger reduziert werden (44 %) als bei Patienten ohne bzw. mit leicht beeinträchtigter Nierenfunktion (33 % bzw. 32 %) und die Behandlung musste häufiger vorzeitig abgebrochen werden (21 % Therapieabbrüche während der ersten beiden Behandlungszyklen) als bei Patienten ohne bzw. mit leicht beeinträchtigter Nierenfunktion (5 % und 8 %).

4.9 Überdosierung

Akute Überdosierungen manifestieren sich in Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Mukositis, gastrointestinale Irritation und Blutungen sowie Knochenmarksuppression. Die medizinische Behandlung einer Überdosierung sollte die üblichen therapeutischen und supportiven Interventionen umfassen, die darauf zielen, die vorhandenen klinischen Manifestationen zu korrigieren und deren mögliche Komplikationen zu verhindern.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN
5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zytostatikum (Antimetabolit), ATC-Code: L01BC06

Capecitabin ist ein nicht zytotoxisches Fluoropyrimidincarbamat, das als eine oral eingenommene Vorstufe der zytotoxischen Substanz 5-Fluorouracil (5-FU) seine Wirkung entfaltet. Capecitabin wird über mehrere enzymatische Schritte aktiviert (siehe Abschnitt 5.2). Das Enzym, das in die abschließende Umwandlung zu 5-FU eingebunden ist, Thymidin-Phosphorylase (ThyPase), kommt sowohl in Tumorgewebe als auch in gesundem Gewebe vor, in letzterem üblicherweise jedoch in geringerer Konzentration. In Heterotransplantatmodellen humaner Karzinome zeigte Capecitabin in Kombination mit Docetaxel einen synergistischen Effekt, der auf die Hochregulierung der Thymidinphosphorylase durch Docetaxel zurückgeführt werden könnte.

Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass es durch die Metabolisierung von 5-FU im anaboli-

Xeloda®

schen Stoffwechselpfad zur Blockade der Methylierung von Desoxyuridylsäure zu Thymidylsäure kommt, wodurch die Synthese der Desoxyribonucleinsäure (DNS) beeinflusst wird. Der Einbau von 5-FU führt weiter zu einer Inhibierung der RNS- und Protein-Synthese. Da DNS und RNS für Zellteilung und -wachstum unerlässlich sind, beruht die Wirkung von 5-FU möglicherweise darauf, einen Thymidinmangel zu bewirken, der unbalanciertes Zellwachstum und Zelltod hervorruft. Am stärksten treffen die Auswirkungen des DNS- und RNS-Mangels jene Zellen, die schneller proliferieren und 5-FU schneller metabolisieren.

Kolon- und Kolorektalkarzinom:

Adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms mit Xeloda als Monotherapie

Die Daten einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie der Phase III bei Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium III (Dukes C) stützen die Anwendung von Xeloda in der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms (XACT-Studie, M66001). In dieser Studie wurden 1987 Patienten randomisiert einer Behandlung mit Xeloda (1250 mg/m² zweimal täglich über 2 Wochen, gefolgt von einer einwöchigen Behandlungspause, in dreiwöchigen Zyklen über 24 Wochen) oder 5-FU und Leucovorin (Mayo-Schema: 20 mg/m² Leucovorin i.v., gefolgt von 425 mg/m² 5-FU als i.v. Bolusinjektion, an den Tagen 1 bis 5, alle 28 Tage über 24 Wochen) zugeteilt. Xeloda war in der *Per-Protokoll*-Population hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens mindestens gleichwertig zu intravenösem 5-FU/LV (Hazard-Ratio 0,92; 95 %-Konfidenzintervall [K.I.] 0,80–1,06). In der gesamten randomisierten Population ergab die Prüfung auf einen Unterschied zwischen Xeloda und 5-FU/LV hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens Hazard-Ratios von 0,88 (95 %-K.I. 0,77–1,01; $p = 0,068$) bzw. 0,86 (95 %-K.I. 0,74–1,01; $p = 0,060$). Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug zum Zeitpunkt der Analyse 6,9 Jahre. Die Überlegenheit von Xeloda gegenüber 5-FU (als Bolus)/LV konnte in einer im Voraus geplanten, multivariaten Cox-Analyse gezeigt werden. Im statistischen Analysenplan wurden die folgenden Faktoren zum Einschluss in das Modell spezifiziert: Alter, Zeitraum zwischen Operation und Randomisierung, Geschlecht, CEA-Ausgangswerte, Lymphknotenbefall vor Behandlungsbeginn und Land. Xeloda erwies sich 5-FU/LV als überlegen, sowohl hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,849; 95 %-K.I. 0,739–0,976; $p = 0,0212$) als auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens (Hazard Ratio 0,828; 95 %-K.I. 0,705–0,971; $p = 0,0203$).

Adjuvante Kombinationstherapie des Kolonkarzinoms

Die Anwendung von Xeloda in Kombination mit Oxaliplatin (XELOX) zur adjuvanten Behandlung von Patienten mit Kolonkarzinom wird durch die Daten einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie bei Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium III (Dukes C) gestützt (Studie NO16968). In dieser Studie wurden 944 Patienten randomisiert einer Behandlung mit Xeloda (1000 mg/m² zweimal täglich über

2 Wochen, gefolgt von einer einwöchigen Behandlungspause, in dreiwöchigen Zyklen über 24 Wochen) in Kombination mit Oxaliplatin (130 mg/m² als i.v. Infusion über 2 Stunden am Tag 1 alle 3 Wochen) zugeteilt. 942 Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit 5-FU als Bolusinjektion und Leucovorin zugeteilt. In der Primärauswertung des krankheitsfreien Überlebens in der *Intent-to-Treat*-Population konnte gezeigt werden, dass die XELOX-Therapie der Behandlung mit 5-FU/LV signifikant überlegen ist (Hazard Ratio 0,80; 95 %-K.I. 0,69–0,93; $p = 0,0045$). Die 3-Jahresrate des krankheitsfreien Überlebens betrug 71 % für XELOX gegenüber 67 % für 5-FU/LV. Diese Ergebnisse werden durch die Analyse des rückfallfreien Überlebens, des sekundären Endpunktes, gestützt (Hazard Ratio 0,78; 95 %-K.I. 0,67–0,92; $p = 0,0024$ für XELOX gegenüber 5-FU/LV). XELOX zeigte einen Trend zur Überlegenheit für das Gesamtüberleben mit einer Hazard Ratio 0,87; 95 %-K.I. 0,72–1,05; $p = 0,1486$), was sich in einer Risikoreduktion hinsichtlich des Todes um 13 % ausdrückt. Die 5-Jahresrate des Gesamtüberlebens betrug 78 % für XELOX gegenüber 74 % für 5-FU/LV. Die Wirksamkeitsdaten basieren auf einer medianen Beobachtungszeit von 59 Monaten für das Gesamtüberleben und 57 Monaten für das krankheitsfreie Überleben. In der *Intent-to-Treat*-Population war die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen im XELOX-Kombinationstherapie-Arm mit 21 % höher als im 5-FU/LV-Monotherapie-Arm (9 %).

Xeloda Monotherapie beim metastasierten Kolorektalkarzinom

Die Daten zweier identisch angelegter, multizentrischer, randomisierter, kontrollierter Phase-III-Studien (SO14695, SO14796) stützen die Anwendung von Xeloda in der *First-line*-Therapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms. In diesen Studien wurden 603 Patienten randomisiert einer Behandlung mit Xeloda zugeteilt (1250 mg/m² zweimal täglich über 2 Wochen, gefolgt von einer einwöchigen Behandlungspause, in dreiwöchigen Zyklen). 604 Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit 5-FU

und Leucovorin zugeteilt (Mayo-Schema: 20 mg/m² Leucovorin i.v., gefolgt von 425 mg/m² 5-FU als i.v. Bolusinjektion, an den Tagen 1 bis 5, alle 28 Tage). Die objektive Gesamtsprechrate in der gesamten randomisierten Population (Bewertung des Untersuchungsleiters) betrug 25,7 % (Xeloda) gegenüber 16,7 % (Mayo-Schema); $p < 0,0002$. Die mittlere Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung betrug 140 Tage (Xeloda) gegenüber 144 Tagen (Mayo-Schema). Die mittlere Überlebensrate betrug 392 Tage (Xeloda) gegenüber 391 Tagen (Mayo-Schema). Gegenwärtig stehen keine Vergleichsdaten zur Verfügung bezüglich einer Xeloda Monotherapie beim Kolorektalkarzinom im Vergleich zu kombinierten *First-line*-Therapien.

First-line-Kombinationstherapie beim metastasierten Kolorektalkarzinom

Die Daten einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie (NO16966) stützen die Anwendung von Xeloda in Kombination mit Oxaliplatin oder mit Oxaliplatin und Bevacizumab in der *First-line*-Therapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms. Die Studie bestand aus zwei Teilen: Einem initialen 2-armigen Teil, in dem 634 Patienten randomisiert zwei verschiedenen Behandlungsgruppen, XELOX oder FOLFOX-4, zugeteilt wurden, und einem nachfolgenden 2 x 2 faktoriellen Teil, in dem 1401 Patienten vier verschiedenen Behandlungsgruppen, XELOX plus Placebo, FOLFOX-4 plus Placebo, XELOX plus Bevacizumab und FOLFOX-4 plus Bevacizumab, zugeteilt wurden. Zum Behandlungsschema siehe Tabelle 6.

Im Gesamtvergleich wurde in der auswertbaren Patientenpopulation und in der *Intent-to-Treat*-Population hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens eine Nichtunterlegenheit der XELOX-Arme gegenüber den FOLFOX-4-Armen gezeigt (siehe Tabelle 7 auf Seite 9). Die Ergebnisse weisen auf eine Äquivalenz von XELOX und FOLFOX-4 bezüglich des Gesamtüberlebens hin (siehe Tabelle 7). Nach einer zuvor festgelegten explorativen Analyse wurde XELOX plus Bevacizumab mit FOLFOX-4 plus Bevacizumab

Tabelle 6 Behandlungsschema in Studie NO16966 zum metastasierten Kolorektalkarzinom

	Behandlung	Anfangsdosis	Behandlungsschema
FOLFOX-4 oder FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatin	85 mg/m ² i.v. 2 Std.	Oxaliplatin am Tag 1, alle 2 Wochen
	Leucovorin	200 mg/m ² i.v. 2 Std.	Leucovorin am Tag 1 und 2, alle 2 Wochen
	5-Fluorouracil	400 mg/m ² i.v. bolus, gefolgt von 600 mg/m ² i.v. 22 Std.	5-Fluorouracil i.v. bolus/Infusion, jeweils am Tag 1 und 2, alle 2 Wochen
	Placebo oder Bevacizumab	5 mg/kg i.v. 30–90 min	Tag 1, vor FOLFOX-4, alle 2 Wochen
XELOX oder XELOX + Bevacizumab	Oxaliplatin	130 mg/m ² i.v. 2 Std.	Oxaliplatin am Tag 1, alle 3 Wochen
	Capecitabin	1000 mg/m ² oral zweimal täglich	Capecitabin oral zweimal täglich über 2 Wochen (gefolgt von 1 Woche Therapiepause)
	Placebo oder Bevacizumab	7,5 mg/kg i.v. 30–90 min	Tag 1, vor XELOX, alle 3 Wochen
5-Fluorouracil: i.v. Bolusinjektion sofort nach Leucovorin			



Tabelle 7 Hauptwirksamkeitsergebnisse der Untersuchung auf Nichtunterlegenheit in der Studie NO16966

PRIMÄRAUSWERTUNG			
	XELOX/ XELOX + P/ XELOX + BV (EPP*: n = 967; ITT**: n = 1017)	FOLFOX-4/ FOLFOX-4 + P/ FOLFOX-4 + BV (EPP*: n = 937; ITT**: n = 1017)	
Population	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Tage)		HR (97,5 %-K.I.)
Parameter: Progressionsfreies Überleben			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Parameter: Gesamtüberleben			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
AUSWERTUNG NACH 1 WEITEREN JAHR NACHVERFOLGUNG			
Population	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Tage)		HR (97,5 %-K.I.)
Parameter: Progressionsfreies Überleben			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Parameter: Gesamtüberleben			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

* EPP = auswertbare Patientenpopulation; ** ITT = Intent-to-Treat-Population.

zumab verglichen. In diesem Subgruppen-Vergleich waren XELOX plus Bevacizumab und FOLFOX-4 plus Bevacizumab bezüglich des progressionsfreien Überlebens ähnlich (Hazard Ratio 1,01; 97,5 %-K.I. 0,84–1,22). Die Nachverfolgung zum Zeitpunkt der Primärauswertung betrug in der *Intent-to-treat*-Population im Median 1,5 Jahre. In Tabelle 7 sind ebenfalls die Daten der Auswertung nach einem weiteren Jahr der Nachverfolgung enthalten. Die *On-treatment*-Auswertung des progressionsfreien Überlebens bestätigte jedoch nicht die Ergebnisse der generellen Auswertung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens: Die Hazard Ratio von XELOX im Vergleich zu FOLFOX-4 betrug 1,24 mit einem 97,5 %-K.I. von 1,07–1,44. Obwohl Sensitivitätsanalysen zeigen, dass Unterschiede im Behandlungsplan und im Zeitpunkt der Tumorbewertung die *On-treatment*-Auswertung des progressionsfreien Überlebens beeinflussen, konnte keine vollständige Erklärung für dieses Ergebnis gefunden werden.

Die Daten einer randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie (CAIRO) stützen die Anwendung von Xeloda in einer Anfangsdosierung von 1000 mg/m² über 2 Wochen alle 3 Wochen in Kombination mit Irinotecan in der *First-line*-Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms. 820 Patienten wurden randomisiert entweder einer sequenziellen Therapie (n = 410) oder einer Kombinationstherapie (n = 410) zugeteilt. Die sequenzielle Therapie bestand aus einer *First-line*-Behandlung mit Xeloda (1250 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage), einer *Second-line*-Behandlung mit Irinotecan (350 mg/m² am Tag 1) und aus einer *Third-line*-Behandlung mit Xeloda (1000 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage) in Kombination mit Oxaliplatin (130 mg/m²

am Tag 1). Die Kombinationstherapie bestand aus einer *First-line*-Behandlung mit Xeloda (1000 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage) in Kombination mit Irinotecan (250 mg/m² am Tag 1) (XELIRI) und einer *Second-line*-Behandlung mit Xeloda (1000 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage) in Kombination mit Oxaliplatin (130 mg/m² am Tag 1). Alle Behandlungszyklen wurden in Intervallen von 3 Wochen angewendet. In der *First-line*-Behandlung betrug das mediane progressionsfreie Überleben in der *Intent-to-Treat*-Population 5,8 Monate (95 %-K.I. 5,1–6,2 Monate) bei Xeloda Monotherapie und 7,8 Monate (95 %-K.I. 7,0–8,3 Monate; p = 0,0002) für XELIRI.

Die Daten einer Zwischenauswertung einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-II-Studie (AIO KRK 0604) stützen die Anwendung von Xeloda in einer Anfangsdosierung von 800 mg/m² über 2 Wochen alle 3 Wochen in Kombination mit Irinotecan und Bevacizumab in der *First-line*-Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms. 115 Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Xeloda in Kombination mit Irinotecan (XELIRI) und Bevacizumab zugeteilt: Xeloda (800 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage, gefolgt von 7 Tagen Therapiepause), Irinotecan (200 mg/m² als Infusion über 30 Minuten am Tag 1 alle 3 Wochen) und Bevacizumab (7,5 mg/kg als Infusion über 30 bis 90 Minuten am Tag 1 alle 3 Wochen). Insgesamt 118 Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Xeloda in Kombination mit Oxaliplatin und Bevacizumab zugeteilt: Xeloda (1000 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage, gefolgt von 7 Tagen Therapiepause), Oxaliplatin (130 mg/m² als Infusion über 2 Stunden am Tag 1 alle 3 Wochen) und Bevacizumab (7,5 mg/kg als Infusion über

30 bis 90 Minuten am Tag 1 alle 3 Wochen). Das progressionsfreie Überleben betrug nach 6 Monaten in der *Intent-to-Treat*-Population 80 % für XELIRI plus Bevacizumab, gegenüber 74 % für XELOX plus Bevacizumab. Die Gesamt-Ansprechraten (vollständiges Ansprechen plus teilweises Ansprechen) betrug 45 % für XELOX plus Bevacizumab, gegenüber 47 % für XELIRI plus Bevacizumab.

Second-line-Kombinationstherapie beim metastasierten Kolorektalkarzinom

Die Daten einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie (NO16967) stützen die Anwendung von Xeloda in Kombination mit Oxaliplatin in der *Second-line*-Therapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms. In dieser Studie wurden 627 Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die zuvor als *First-line*-Therapie Irinotecan in Kombination mit einem Fluoropyrimidin-Schema erhalten hatten, randomisiert einer Behandlung mit XELOX oder FOLFOX-4 zugeteilt. Bezüglich der Dosierung von XELOX und FOLFOX-4 (ohne Hinzugabe von Bevacizumab oder Placebo) siehe Tabelle 6. Es wurde gezeigt, dass XELOX bezüglich des progressionsfreien Überlebens in der *Per-Protokoll*-Population und in der *Intent-to-Treat*-Population gegenüber FOLFOX-4 nicht unterlegen war (siehe Tabelle 8 auf Seite 10). Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass XELOX und FOLFOX-4 bezüglich des Gesamtüberlebens äquivalent sind (siehe Tabelle 8). Die Nachverfolgung zum Zeitpunkt der Primärauswertung betrug in der *Intent-to-treat*-Population im Median 2,1 Jahre. In Tabelle 8 sind ebenfalls die Daten der Auswertung nach weiteren 6 Monaten der Nachverfolgung enthalten.

Fortgeschrittenes Magenkarzinom:

Die Ergebnisse einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom unterstützen die Anwendung von Xeloda in der *First-line*-Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms (ML17032). In dieser Studie wurden 160 Patienten randomisiert einer Therapie mit Xeloda (1000 mg/m² zweimal täglich über 2 Wochen, gefolgt von einer 7-tägigen Behandlungspause) und Cisplatin (80 mg/m² als zweistündige Infusion alle 3 Wochen) zugeteilt. Insgesamt wurden 156 Patienten randomisiert einer Therapie mit 5-FU (800 mg/m² täglich, Dauerinfusion an den Tagen 1 bis 5 alle 3 Wochen) und Cisplatin (80 mg/m² als zweistündige Infusion am Tag 1, alle 3 Wochen) zugeteilt. Xeloda in Kombination mit Cisplatin war in der *Per-Protokoll*-Analyse hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens einer Therapie mit 5-FU in Kombination mit Cisplatin nicht unterlegen (Hazard-Ratio 0,81; 95 %-K.I. 0,63–1,04). Der Median für das progressionsfreie Überleben betrug 5,6 Monate für Xeloda + Cisplatin gegenüber 5,0 Monate für 5-FU + Cisplatin. Die Hazard-Ratio für die Überlebensdauer (Gesamtüberleben) war ähnlich derjenigen für das progressionsfreie Überleben (Hazard-Ratio 0,85; 95 %-K.I. 0,64–1,13). Die Überlebensdauer betrug im Median 10,5 Monate (Xeloda + Cisplatin) gegenüber 9,3 Monate (5-FU + Cisplatin).

Fachinformation

Xeloda®

Tabelle 8 Hauptwirksamkeitsergebnisse der Untersuchung auf Nichtunterlegenheit in der Studie NO16967

PRIMÄRAUSWERTUNG			
	XELOX (PPP*: n = 251; ITT*: n = 313)	FOLFOX-4 (PPP*: n = 252; ITT*: n = 314)	
Population	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Tage)		HR (95 %-K.I.)
Parameter: Progressionsfreies Überleben			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parameter: Gesamtüberleben			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
AUSWERTUNG NACH WEITEREN 6 MONATEN NACHVERFOLGUNG			
Population	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Tage)		HR (95 %-K.I.)
Parameter: Progressionsfreies Überleben			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parameter: Gesamtüberleben			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

* PPP = Per-Protokoll-Population; ** ITT = Intent-to-Treat-Population.

Die Daten einer randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie zum Vergleich von Capecitabin mit 5-FU bzw. Oxaliplatin mit Cisplatin bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom (REAL-2) unterstützen die Anwendung von Xeloda in der First-line-Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms. In dieser Studie wurden 1002 Patienten in einem 2 x 2 faktoriellen Design in einen der folgenden 4 Behandlungsarme randomisiert:

- ECF: Epirubicin (50 mg/m² als Bolus am Tag 1 alle 3 Wochen), Cisplatin (60 mg/m² als zweistündige Infusion am Tag 1 alle 3 Wochen) und 5-FU (200 mg/m² täglich als kontinuierliche Infusion über eine zentrale Linie).
- ECX: Epirubicin (50 mg/m² als Bolus am Tag 1 alle 3 Wochen), Cisplatin (60 mg/m² als zweistündige Infusion am Tag 1 alle 3 Wochen) und Xeloda (625 mg/m² zweimal täglich fortdauernd).
- EOF: Epirubicin (50 mg/m² als Bolus am Tag 1 alle 3 Wochen), Oxaliplatin (130 mg/m² als zweistündige Infusion am Tag 1 alle 3 Wochen) und 5-FU (200 mg/m² täglich als kontinuierliche Infusion über eine zentrale Linie).
- EOX: Epirubicin (50 mg/m² als Bolus am Tag 1 alle 3 Wochen), Oxaliplatin (130 mg/m² als zweistündige Infusion am Tag 1 alle 3 Wochen) und Xeloda (625 mg/m² zweimal täglich fortdauernd).

Die primären Wirksamkeitsanalysen in der Per-Protokoll-Population zeigten hinsichtlich des Gesamtüberlebens Nichtunterlegenheit von Capecitabin gegenüber den 5-FU-haltigen Behandlungsschemata (Hazard Ratio 0,86; 95 %-K.I. 0,8–0,99) und von Oxaliplatin gegenüber den Cisplatin-haltigen Behandlungsschemata (Hazard Ratio 0,92; 95 %-K.I. 0,80–1,1). Das Gesamtüberleben betrug im Median 10,9 Monate bei Anwendung einer Capecitabin-haltigen Therapie und 9,6 Mo-

nate bei Anwendung einer 5-FU-haltigen Therapie. Das Gesamtüberleben betrug im Median 10,0 Monate bei Anwendung einer Cisplatin-haltigen Therapie und 10,4 Monate bei Anwendung einer Oxaliplatin-haltigen Therapie.

Xeloda wurde außerdem in Kombination mit Oxaliplatin zur Behandlung des fortgeschrittenen Magenkarzinoms angewendet. Studien mit Xeloda Monotherapie weisen auf eine Aktivität von Xeloda beim fortgeschrittenen Magenkarzinom hin.

Kolon-, Kolorektal- und fortgeschrittenes Magenkarzinom: Metaanalyse

Eine Metaanalyse von sechs klinischen Studien (SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) stützt die Verwendung von Xeloda anstelle von 5-FU in der Mono- und Kombinationstherapie gastrointestinaler Tumorerkrankungen. Die gepoolte Auswertung umfasst 3097 Patienten, die mit Xeloda haltigen Therapieschemata, und 3074 Patienten, die mit 5-FU-haltigen Therapieschemata behandelt wurden. Das mediane Gesamtüberleben betrug 703 Tage (95 %-K.I.: 671–745) bei Patienten mit Xeloda haltigen Therapieschemata und 683 Tage (95 %-K.I.: 646–715) bei Patienten mit 5-FU haltigen Therapieschemata. Die Hazard Ratio des Gesamtüberlebens betrug 0,94 (95 %-K.I.: 0,89–1,00; p = 0,0489) und weist auf die Überlegenheit der Xeloda haltigen gegenüber der 5-FU-haltigen Therapieschemata hin.

Mammakarzinom:

Kombinationstherapie mit Xeloda und Docetaxel beim lokal fortgeschrittenen und metastasierten Mammakarzinom

Die Daten einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie stützen den Einsatz von Xeloda in Kombination mit Docetaxel bei der Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder

metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie, die ein Anthrazyklin beinhaltete. In dieser Studie wurden 255 Patientinnen randomisiert einer Behandlung mit Xeloda (1250 mg/m² zweimal täglich über 2 Wochen, gefolgt von einer einwöchigen Therapiepause) plus Docetaxel (75 mg/m² als einstündige intravenöse Infusion alle 3 Wochen) zugeteilt. 256 Patientinnen wurden randomisiert einer Behandlung mit Docetaxel allein (100 mg/m² als einstündige intravenöse Infusion alle 3 Wochen) zugeteilt. Die Überlebensrate war im Studienarm mit der Xeloda/Docetaxel-Kombination höher (p = 0,0126). Das mediane Überleben betrug 442 Tage (Xeloda + Docetaxel) gegenüber 352 Tagen (Docetaxel allein). Die objektive Gesamtansprechrate in der gesamten randomisierten Population (Bewertung des Untersuchungsleiters) betrug 41,6 % (Xeloda + Docetaxel) gegenüber 29,7 % (Docetaxel allein); p = 0,0058. Die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung war im Studienarm mit der Xeloda/Docetaxel-Kombination länger (p < 0,0001). Die mittlere Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung betrug 186 Tage (Xeloda + Docetaxel) gegenüber 128 Tagen (Docetaxel allein).

Xeloda Monotherapie nach Versagen von Taxanen und einer Anthrazyklin-enthaltenden Chemotherapie, und wenn eine Anthrazyklin-Therapie nicht indiziert ist

Die Daten zweier multizentrischer Phase-II-Studien stützen den Einsatz einer Monotherapie mit Xeloda bei der Behandlung von Patientinnen, bei denen eine Chemotherapie mit Taxanen und Anthrazyklinen versagt hat oder bei denen eine weitere Behandlung mit Anthrazyklinen nicht angezeigt ist. In diesen Studien wurden insgesamt 236 Patientinnen mit Xeloda behandelt (1250 mg/m² zweimal täglich über 2 Wochen, gefolgt von einer einwöchigen Behandlungspause). Die objektiven Gesamtansprechraten (Bewertung des Untersuchungsleiters) betrugen 20 % (erste Studie) und 25 % (zweite Studie). Die mittlere Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung betrug 93 bzw. 98 Tage. Die mittlere Überlebensrate betrug 384 bzw. 373 Tage.

Alle Indikationen:

Eine Meta-Analyse von 14 klinischen Studien mit Daten von mehr als 4700 Patienten, die mit Xeloda als Monotherapie oder in Kombination mit verschiedenen Chemotherapie-Schemata in mehreren Indikationen behandelt worden waren (Kolon-, Kolorektal-, Magen- und Mammakarzinom), zeigte, dass Patienten mit Xeloda, die ein Hand-Fuß-Syndrom entwickelten, ein längeres Gesamtüberleben hatten als Patienten, die kein Hand-Fuß-Syndrom entwickelten: medianes Gesamtüberleben 1100 Tage (95 %-K.I. 1007; 1200) gegenüber 691 Tagen (95 %-K.I. 638; 754), mit einer Hazard Ratio von 0,61 (95 %-K.I. 0,56; 0,66).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Parameter für Capecitabin wurden in einem Dosisbereich von 502 bis 3514 mg/m²/Tag untersucht. Die Parameter für Capecitabin, 5'-Desoxy-5-fluorocytidin (5'-DFCR) und 5'-Desoxy-5-fluorouridin (5'-DFUR) waren am Tag 1 ähnlich


Xeloda®

wie am Tag 14. Die AUC von 5-FU war am Tag 14 um 30 % bis 35 % höher. Aufgrund einer nicht linearen Pharmakokinetik des aktiven Metaboliten verringert eine Dosisreduktion von Capecitabin die systemische Verfügbarkeit von 5-FU stärker als dies bei einer Dosisproportionalität zu erwarten wäre.

Resorption: Nach oraler Gabe wird Capecitabin schnell und umfassend resorbiert und danach umfassend zu den Metaboliten 5'-DFUR und 5'-DFUR umgewandelt. Eine Einnahme mit der Nahrung verringert zwar die Geschwindigkeit der Capecitabin-Resorption; dies hat jedoch nur geringen Einfluss auf die AUC für 5'-DFUR und auf die AUC des Folgemetaboliten 5-FU. Bei einer am Tag 14 mit der Nahrung aufgenommenen Dosis von 1250 mg/m² betragen die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max} in µg/ml) für Capecitabin, 5'-DFUR, 5'-DFUR, 5-FU und FBAL 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 sowie 5,46. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentrationen (T_{max} in Stunden) betrug 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 sowie 3,34. Die AUC_{0-∞} Werte in µg·h/ml betragen 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 sowie 36,3.

Proteinbindung: In-vitro-Untersuchungen mit menschlichem Plasma haben gezeigt, dass Capecitabin zu 54 %, 5'-DFUR zu 10 %, 5'-DFUR zu 62 % und 5-FU zu 10 % an Eiweiß, vornehmlich an Albumin, gebunden werden.

Metabolismus: Capecitabin wird zuerst durch die hepatische Carboxylesterase zu 5'-DFUR metabolisiert, welches dann durch die Cytidin-Deaminase, die vornehmlich in der Leber und im Tumorgewebe lokalisiert ist, zu 5'-DFUR umgewandelt wird. Die weitere katalytische Aktivierung von 5'-DFUR erfolgt dann durch die Thymidin-Phosphorylase (ThyPase). Die Enzyme, die in die katalytische Aktivierung involviert sind, finden sich sowohl im Tumorgewebe als auch in gesundem Gewebe, dort jedoch üblicherweise in geringerer Konzentration. Die stufenweise enzymatische Biotransformation von Capecitabin zu 5-FU führt zu höheren Konzentrationen von 5-FU im Tumorgewebe. Im Falle kolorektaler Tumoren scheint die Bildung von 5-FU zum großen Teil in tumoralen Stromazellen lokalisiert zu sein. Nach oraler Gabe von Capecitabin an Patienten mit Kolorektalkarzinom betrug das Verhältnis der 5-FU-Konzentration im kolorektalen Tumor zu der im angrenzenden Gewebe 3,2 (Bereich 0,9 bis 8,0). Das Verhältnis der 5-FU-Konzentration im Tumor zu der im Plasma betrug 21,4 (3,9 bis 59,9, n = 8), wohingegen das Verhältnis im gesunden Gewebe zu dem im Plasma mit 8,9 bestimmt wurde (3,0 bis 25,8, n = 8). Aus der Bestimmung der Thymidin-Phosphorylase-Aktivität ging hervor, dass diese im primären kolorektalen Tumorgewebe viermal so groß war wie im angrenzenden gesunden Gewebe. Nach immunhistochemischen Studien scheint die Thymidin-Phosphorylase zum großen Teil in tumoralen Stromazellen lokalisiert zu sein.

5-FU wird durch das Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) weiter zu dem deutlich weniger toxischen Dihydro-5-Fluorouracil (FUH₂) katabolisiert. Das Enzym Di-

hydropyrimidinase spaltet den Pyrimidin-Ring zu 5-Fluorureidopropionsäure (FUPA). Schließlich spaltet die β-Ureido-Propionase FUPA zu α-Fluoro-β-alanin (FBAL), das mit dem Urin ausgeschieden wird. Die Aktivität der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) ist geschwindigkeitsbestimmend. Ein Mangel an DPD kann zu einer erhöhten Toxizität von Capecitabin führen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Elimination: Die Eliminationshalbwertszeiten (t_{1/2} in Stunden) für Capecitabin, 5'-DFUR, 5'-DFUR, 5-FU und FBAL betrugen 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 sowie 3,23. Capecitabin und seine Metaboliten werden vorwiegend mit dem Urin ausgeschieden. 95,5 % der verabreichten Dosis wurden im Urin wiedergefunden, wobei FBAL der Hauptmetabolit ist (57 % der Dosis). Ungefähr 3 % der verabreichten Dosis wird unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die Ausscheidung über die Faeces ist minimal (2,6 %).

Kombinationstherapie: Phase-I-Studien, die die Auswirkungen von Xeloda auf die Pharmakokinetik von Docetaxel oder Paclitaxel und umgekehrt untersuchten, zeigten keinen Effekt von Xeloda auf die Pharmakokinetik von Docetaxel oder Paclitaxel (C_{max} und AUC) und keinen Effekt von Docetaxel oder Paclitaxel auf die Pharmakokinetik von 5'-DFUR.

Pharmakokinetik in speziellen Populationen: Nach Xeloda Behandlung von 505 Patienten mit Kolorektalkarzinom in einer Dosierung von 2 × 1250 mg/m²/Tag wurde eine populationspharmakokinetische Analyse durchgeführt. Geschlecht, Vorhandensein oder Fehlen von Lebermetastasen vor Behandlungsbeginn, Karnofsky-Performance-Status, Gesamtbilirubin, Serumalbumin, ASAT und ALAT hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von 5'-DFUR, 5-FU und FBAL.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen aufgrund von Lebermetastasen: Gemäß einer Pharmakokinetikstudie bei Krebspatienten mit einer leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörung aufgrund von Lebermetastasen kann die Bioverfügbarkeit von Capecitabin und die 5-FU-Exposition im Vergleich zu Patienten ohne Leberfunktionsstörung erhöht sein. Es liegen keine pharmakokinetischen Daten für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung: Aufgrund einer Pharmakokinetikstudie bei Krebspatienten mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung gibt es keinen Beweis für eine Auswirkung der Kreatinin-Clearance auf die Pharmakokinetik von Capecitabin und 5-FU. Es wurde gefunden, dass die Kreatinin-Clearance die systemische Exposition an 5'-DFUR und FBAL beeinflusst (Zunahme der AUC um 35 % bzw. 114 %, wenn sich die Kreatinin-Clearance um 50 % erniedrigt). FBAL ist ein Metabolit ohne antiproliferative Aktivität.

Ältere Patienten: Nach den Ergebnissen populationspharmakokinetischer Analysen, die Patienten in einem breiten Altersbereich (27 bis 86 Jahre) und 234 Patienten (46 %) mit einem Alter von mindestens 65 Jahren

umfasste, hat das Alter keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von 5'-DFUR und 5-FU. Die AUC von FBAL nahm mit dem Alter zu (eine 20 %ige Zunahme im Alter hat eine 15 %ige Zunahme der AUC von FBAL zur Folge). Diese Zunahme beruht wahrscheinlich auf einer Veränderung der Nierenfunktion.

Ethnische Faktoren: Nach oraler Gabe von 825 mg/m² Capecitabin zweimal täglich über 14 Tage hatten japanische Patienten (n = 18) eine um ca. 36 % niedrigere C_{max} und eine um 24 % niedrigere AUC für Capecitabin als kaukasische Patienten (n = 22). Die japanischen Patienten hatten ebenso eine um ca. 25 % niedrigere C_{max} und eine um 34 % niedrigere AUC für FBAL als kaukasische Patienten. Die klinische Relevanz dieser Unterschiede ist unbekannt. Hinsichtlich der Plasmaspiegel anderer Metaboliten (5'-DFUR, 5'-DFUR und 5-FU) traten keine signifikanten Unterschiede auf.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Toxizitätsstudien mit täglicher Verabreichung kam es bei wiederholter Gabe von Capecitabin beim Cynomolgus-Affen und bei Mäusen zu den für Fluoropyrimidine typischen Toxizitätszeichen im Magen-Darm-Trakt sowie dem Lymphsystem und dem Blutbildungssystem. Diese Befunde waren reversibel. Unter Capecitabin wurde eine toxische Wirkung auf die Haut beobachtet, die durch degenerative/regressive Veränderungen gekennzeichnet war. Capecitabin induzierte keine toxischen Leber- oder ZNS-Veränderungen. Eine kardiovaskuläre Toxizität (z. B. PR- und QT-Intervall-Verlängerungen) wurde bei Cynomolgus-Affen nach intravenöser Gabe (100 mg/kg) aber nicht nach wiederholter oraler Gabe (1379 mg/m²/Tag) beobachtet.

Eine Karzinogenitätsstudie über zwei Jahre an der Maus ergab keinen Hinweis auf eine Karzinogenität von Capecitabin.

Während Routine-Fertilitätsstudien führte die Gabe von Capecitabin bei weiblichen Mäusen zu eingeschränkter Fertilität; dieser Befund war jedoch nach einem behandlungsfreien Intervall reversibel. Zusätzlich traten während einer 13-wöchigen Studie an männlichen Mäusen atrophische und degenerative Veränderungen an den Reproduktionsorganen auf; dieser Befund war jedoch nach einem behandlungsfreien Intervall reversibel.

In Studien zur Embryotoxizität und Teratogenität an Mäusen wurden dosisabhängig vermehrt Fruchtresorptionen und teratogene Veränderungen beobachtet. Bei Affen kam es bei hohen Dosen zu Aborten und Embryoletalität; Zeichen für eine Teratogenität ergaben sich jedoch nicht.

Capecitabin wirkte *in vitro* bei Bakterien (Ames Test) oder Säugerzellen (Chinesischer Hamster V79/HPRT Genmutations-test) nicht mutagen. Wie andere Nukleosidanaloga (d. h. 5-FU) erwies sich Capecitabin jedoch bei humanen Lymphozyten (*in vitro*) als klastogen und ein positiver Trend zeigte sich bei Maus-Knochenmark-Micronukleustests (*in vivo*).

Fachinformation

Xeloda®



6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Wasserfreie Lactose,
Croscarmellose-Natrium,
Hypromellose,
Mikrokristalline Cellulose,
Magnesiumstearat.

Filmüberzug:

Hypromellose,
Titandioxid (E 171),
Eisenoxidhydrat und Eisen(III)-oxid (E 172),
Talkum.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Beschaffenheit: PVC/PVDC Blister

Xeloda 150 mg Filmtabletten

Inhalt: 60 Filmtabletten (6 Blister zu je 10 Tabletten)

Xeloda 500 mg Filmtabletten

Inhalt: 120 Filmtabletten (12 Blister zu je 10 Tabletten)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Xeloda 150 mg Filmtabletten

EU/1/00/163/001

Xeloda 500 mg Filmtabletten

EU/1/00/163/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
02. Februar 2001

Datum der Verlängerung der Zulassung:
02. Februar 2006

10. STAND DER INFORMATION

April 2010

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin

8.10 Erklärung

Ich erkläre Hiermit,

dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderen Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Obertraubling, 15.12.2015

Iris Walter

8.11 Danksagung

Nicht in der PDF Datei veröffentlicht

8.12 Lebenslauf

Nicht in der PDF Datei veröffentlicht